FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1903

THÈSE

N° 75

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mercredi 2 décembre 1903, à 1 heure

Par L.-G. SIMON

Né à Coulommiers, le 6 juin 1876
Ancien interne des hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'APPAREIL LYMPHOÏDE DE L'INTESTIN

Travail du Laboratoire de M. le Professeur-Agrégé G.-H. ROGER à l'hôpital temporaire de la Porte d'Aubervilliers.

Président : M. BRISSAUD, *professeur.*
Juges : MM. PINARD, *professeur.*
ROGER,
WALLICH, *agrégés.*

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1903

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen..... M. DEBOVE.
Professeurs..... MM.

Anatomie	POIRIER.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	R. BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	HUTINEL. BRISSAUD.
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique	CORNIL.
Histologie	MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils	BERGER.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	GILBERT.
Hygiène	PROUST.
Médecine légale	BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	DEJERINE.
Pathologie expérimentale et comparée	CHANTEMESSE.
Clinique médicale	LANDOUZY. HAYEM. DIEULAFOY. DEBOVE.
Clinique des maladies des enfants	GRANCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	JOFFROY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND.
Clinique chirurgicale	DUPLAY. LE DENTU TILLAUX. TERRIER.
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	GUYON.
Clinique d'accouchements	PINARD. BUDIN.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD.	DUPRÉ.	LEGRY.	RIEFFEL. *Chef des travaux anatomiques*
AUVRAY	FAURE.	LEGUEU.	TEISSIER.
BEZANÇON.	GILLES DE LA TOURETTE	LEPAGE.	THIÉRY.
BONNAIRE.	GOSSET.	MARION.	THIROLOIX.
BROCA (Aug.).	GOUGET.	MAUCLAIRE.	THOINOT.
BROCA (André).	GUIART.	MERY.	VAQUEZ.
CHASSEVANT.	HARTMANN.	POTOCKI.	WALLICH.
CUNÉO.	JEANSELME.	REMY.	WALTHER.
DEMELIN.	LANGLOIS.	RENON.	WIDAL.
DESGREZ.	LAUNOIS.	RICHAUD.	WURTZ.

Secrétaire de la Faculté : M. GRISEZ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR BRISSAUD

MÉDECIN A L'HOPITAL DE L'HOTEL-DIEU
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A LA MÉMOIRE DE GÉRARD MARCHAND

(Internat 1900-1901)

A MES MAITRES D'EXTERNAT

M. Le Docteur de GRANDMAISON
M. Le Professeur-Agrégé SEGOND } (Externat 1897-1898)

M. Le Docteur André PETIT (Externat 1898-1899)

A MES MAITRES D'INTERNAT

MM. Les Docteurs

Hippolyte MARTIN-ROUX (1899-1900)

BARIÉ
Louis GUINON } (1901-1902)

M. Le Professeur-Agrégé G.-H. ROGER (1902-1903)

En hommage de grande reconnaissance et de respectueux attachement.

A MES AUTRES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MM. Les Professeurs-Agrégés CHAUFFARD, Aug. BROCA, WIDAL, LEGRY

MM. Les Docteurs POTHERAT, DEMOULIN, DALCHÉ, BOULLOCHE, BELIN

A M. DOMINICI

INTRODUCTION

Les follicules clos, isolés ou agminés ont été vus pour la première fois par Pechlin (1) en 1662, puis décrits par Wepfer (2) (1679), surtout par Peyer (3) (1682). Mais ces anatomistes trouvaient à chacune de ces productions un orifice, et les considéraient comme des utricules, comme autant de glandes vésiculeuses. F. Ruysch (4) (1699) reconnaît que ce sont là de fausses glandes, les compare aux corpuscules dont la rate est en grande partie composée, et est ainsi le premier à rattacher ces formations à un système dont on retrouve les éléments dans d'autres régions de l'organisme, au système lymphoïde. Tous les anatomistes qui viennent ensuite vivent sur cette conception, sans y rien ajouter, jusqu'à Sappey (5).

Les recherches histologiques modernes, commencées avec Eberth (6), Heitzmann (7), complétées surtout par Heidenhain (8), montrent que le follicule clos n'est pas seul à représenter le système lymphoïde, au niveau de l'intestin : dans la villosité aussi, on trouve des cellules lym-

(1) *De purga ntib. medic. operat.*, biblioth. anat., Mang, t. I, p. 185.
(2) *Cicutæ aquaticæ Hist.*, Basilicæ, p. 119.
(3) *Exercit. anatomico-medica.* De gland. intest., p. 12.
(4) *Epist.* 11.
(5) *Traité d'anatomie descriptive*, 1888.
(6) *Wurzburger der naturalwissenschaftliche Zeitschrift*, 1864.
(7) *Sitzungs-berichte der Wiener-Akademie*, 1868.
(8) *Pflüger's Archiv*, 1889.

phatiques, des cellules migratrices, des macrophages ; ces cellules semblent une émanation de la petite masse folliculaire voisine.

Les recherches plus modernes de Renaut (1), portant sur la circulation lymphatique dans l'intestin, ont confirmé ces données : les vaisseaux lymphatiques sont ici en réalité de simples trajets, dépourvus de toute membrane d'enveloppe ; en tous points, ils communiquent largement avec les mailles du derme qu'ils traversent ; ils y déversent ou y puisent le plasma et des cellules lymphatiques. Le derme forme donc un tissu annexé au système lymphatique de l'intestin, une dépendance du follicule clos.

La paroi intestinale apparaît donc comme une vaste nappe de tissu lymphoïde, recouverte seulement d'un épithélium adapté aux fonctions de sécrétion et d'absorption.

Aussi, dans nos recherches, devions-nous étudier tout ce qui, dans la paroi intestinale, s'étend entre la tunique musculaire en dehors, et la membrane basale qui supporte l'épithélium des villosités et des glandes, en dedans : c'est-à-dire le derme tout entier, derme des villosités, derme inter-glandulaire, derme sous-glandulaire, avec les follicules clos, isolés ou agminés qui y plongent leur masse.

Cette étude méritait d'être entreprise pour plusieurs raisons :

L'histologie normale était encore mal fixée ; on devait lui appliquer les notions récentes que nous avions acquises sur le système hématopoiétique et les perfectionnements de la technique actuelle.

(1) *Traité d'histologie pratique*, t. II, 1899.

D'autre part, toute une série de travaux, datant de ces dernières années, nous a appris que, dans l'organisme malade, aucun parenchyme, aucun appareil et particulièrement aucune partie de l'appareil hématopoiétique ne restait indifférent : nous devions rechercher si la tunique adénoïde de l'intestin se conformait à cette loi et de quelle façon.

Enfin, les physiologistes, après avoir montré que le suc digestif sécrété par l'intestin était indispensable pour activer le pouvoir peptonisant du suc pancréatique et jouait ainsi dans la digestion un rôle capital, ont fait pressentir que les organes lymphoïdes étaient peut-être pour quelque chose dans la sécrétion de cette kinase. L'histologie devait rechercher la valeur de cette hypothèse, en étudiant les diverses phases de la sécrétion du suc entérique.

Technique.

Nous nous sommes toujours servis, dans nos recherches, de la technique que nous a apprise M. Dominici.

1° *Fixation* des pièces dans un liquide ainsi obtenu :

α) Faire une solution aqueuse saturée de bichlorure de mercure à 65°.

β) Filtrer et verser cette solution sur de la teinture d'iode du Codex fraîche (alcool à 90 : 120 centimètres cubes ; Iode métallique : 10 grammes), dans les proportions suivantes :

Teinture d'iode	14
Solution de sublimé	100

γ) Filtrer et ajouter à ce premier liquide, en proportions égales, une dilution de formol du commerce dans l'eau à 7 p. 100.

Le fixateur, ainsi obtenu, est versé dans des cristallisoirs fermés par des couvercles rodés. On y plonge alors les fragments d'intestin que nous ne lavons jamais, de façon à conserver adhérente à la face interne une partie du magma qui la revêt. Les pièces sont laissées dans le fixateur un temps variable suivant leur épaisseur, par exemple : l'intestin de chien, 1 heure 3/4 ; l'appendice de lapin, 1 heure 1/2 ; le gros intestin de cobaye, 3/4 d'heure.

On les lave ensuite à l'alcool à 60°, pendant 24 ou 48 heures, en changeant une fois le bain.

Nous avons toujours pratiqué les inclusions dans la paraffine à 54°. Mais nous découpions au rasoir, sur les pièces, des lamelles assez minces pour raccourcir autant que possible le temps des différents passages.

Alcool absolu.	1/2 heure
Xylol-paraffine	plusieurs heures
Paraffine à 54°	1/4 d'heure

2° Pour la *coloration*, nous avons adopté le procédé suivant, recommandé par Dominici.

Passage dans un bain composé de :

Eosine	1 gr.
Orange	0 » 50
Eau	100 »

On laisse cinq minutes environ. On lave à l'eau, puis on enlève l'excès de colorant par l'alcool à 90°.

Seconde coloration avec la solution :

Bleu de toluidine	0 gr. 50 ou 1 gr.
Eau	100 »

On laisse en contact cinq minutes, puis on décolore progressivement avec l'alcool absolu.

CHAPITRE PREMIER

Histologie normale de l'appareil lymphoïde de l'intestin.

Avec Renaut, nous prendron,scomme type de notre description, l'iléon du chien, dont les fonctions et la structure se rapprochent le plus de celles de l'intestin humain.

Chez le chien, les glandes pyloriques ou de Brünner ne s'étendent que sur une longueur de 6 ou 7 centimètres au delà du pylore ; le reste du duodénum est histologiquement identique à l'iléon : c'est donc la structure de la presque totalité de l'intestin grêle que nous étudierons en examinant un fragment de l'iléon.

La topographie des divers éléments de la muqueuse est simple, comme on en peut juger par la figure 1. Elle est indispensable à connaître pour se repérer dans l'étude cytologique.

D'une part, la muqueuse est hérissée sur sa face interne d'une série de prolongements digitiformes ou villosités, recouverts de l'épithélium d'absorption, cylindrique à plateau strié, semé de cellules muqueuses.

D'autre part, dans le fond des sillons qui séparent les villosités, s'ouvrent les glandes de Lieberkühn ; celles-ci s'enfoncent dans l'épaisseur du derme jusque dans le voisinage de la couche musculeuse, où elles s'arrêtent toutes au même niveau.

Le derme, tissu de soutien de la muqueuse, s'insinue entre les tubes glandulaires, sous le fond de leurs culs-de-sac, pénètre dans l'épaisseur des villosités, dont il forme le squelette.

Il se trouve donc, sur une coupe, par suite de cette disposition, morcelé en plusieurs territoires distincts, différents par la forme générale, différents par leur structure.

Le *derme sous-glandulaire* s'étend entre la lame de Zeis-

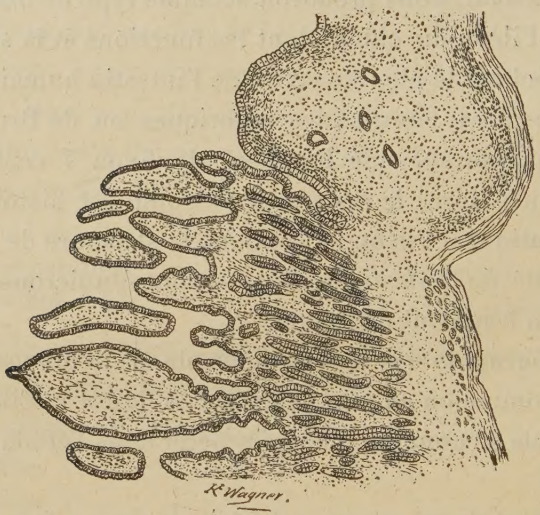

Fig. 1

sel en dehors et les culs-de-sac glandulaires en dedans. Il forme là une étroite bande de tissu dont la face externe est plane, la face interne est festonnée pour se mouler sur le contour des glandes.

Le *derme interglandulaire* est réduit à de très minces colonnettes, perpendiculaires à la surface de la muqueuse.

Le *derme des villosités*, beaucoup plus étendu, s'insère

sur le derme interglandulaire par un pédicule rétréci ; il s'élargit ensuite en éventail et affecte la forme de la villosité elle-même : courte et trapue au niveau du duodénum, plus mince et plus allongée dans l'iléon.

Le derme, dans toutes ses parties, est constitué par du tissu réticulé et des fibres musculaires lisses (*muscularis mucosæ*). Mais la disposition de ce tissu de soutien n'est pas partout la même.

Dans la partie sous-glandulaire, les mailles sont larges, de forme variable, arrondies, quadrangulaires : elles forment trois ou quatre assises superposées d'espaces libres, où sont logées autant de cellules.

Dans la partie interglandulaire, les mailles sont étroites, allongées parallèlement au grand axe des glandes ; on n'en compte, en largeur, qu'une, deux ou trois. Quelquefois même, dans des points où les glandes sont très rapprochées, le derme est réduit à quelques fibrilles conjonctives, sans élément cellulaire.

Dans toute la villosité, les mailles ont une forme très régulière, géométrique ; elles sont limitées par des fibrilles qui se coupent exactement à angle droit, leur section est donc nettement rectangulaire. Mais, dans le pédicule, elles sont très étroites, serrées les unes contre les autres, et allongées parallèlement au grand axe de la villosité. Dans la partie évasée, elles sont plus larges, leur direction générale est parallèle à celle de la membrane basale, longitudinale le long des bords, transversale au sommet. Au centre, leur coupe tend à devenir carrée.

Les fibres musculaires lisses, ici particulièrement développées, se groupent en pinceaux (muscles de Brücke) qui fortifient le réseau dermique.

C'est dans ces mailles limitées par un réseau de cellules connectives à corps étiré (Renaut) que sont disposés les éléments cellulaires libres.

Nous décrirons d'abord isolément chacune des variétés que nous y avons rencontrées ; nous indiquerons ensuite leur répartition, leur topographie (1).

(1) La description que nous donnons des éléments cellulaires qui infiltrent le derme chez le chien et les autres mammifères que nous avons étudiés, s'écarte sensiblement des descriptions faites jusqu'à ce jour. Ces différences s'expliquent peut-être parce que les notions exactes que nous possédons aujourd'hui sur les leucocytes sont de date assez récente.

Nous donnons, à titre de comparaison, les deux descriptions d'ensemble les plus récentes, celle d'Heidenhain et celle de Renaut.

1° *Heidenhain.*	2° *Renaut.*
Fixation au sublimé. coloration avec { orange . . 100 ; fuchsine ac . . . . 20 ; vert méthyle. . . 50	
1° Cellules migratrices (petites cellules) réduites au noyau rond et opaque.	Cellules migratrices.
2° Cellules avec corps protoplasmique très petit, à peine coloré.	
3° Cellules avec protoplasma plus grand, coloré en rose pâle.	
4° Cellules avec protoplasma incolore, dans lequel sont incluses des granulations colorées en rouge intense, très serrées ou clairsemées (Eosinophiles ?)	Cellules lymphoïdes granuleuses ; noyau arrondi ; protoplasma abondant, rempli de granulations brillantes et arrondies, colorées en jaune d'or par le picrocarminate d'ammoniaque.
5° Cellules avec un noyau petit, coloré en vert bleu intense ; protoplasma rare ou abondant, teint en rouge sombre intense. Heidenhain pense que ces formes, d'ailleurs	

Ce sont :

1° Des *lymphocytes*, c'est-à-dire des cellules identiques à celles qui infiltrent les follicules du ganglion et de la rate. Comme dans ces tissus, ils sont caractérisés par la petitesse de leurs dimensions : le protoplasma forme une mince couronne entourant le noyau, qui occupe presque à lui seul tout le corps cellulaire. Dans l'intestin aussi, nous avons reconnu les deux variétés décrites par Dominici dans la rate et le ganglion :

α) Des lymphocytes à noyau clair. Le noyau est limité par une membrane nette, semée de 2 ou 3 grains de chromatine périphériques, reliés par un fin réseau à 1 grain de chromatine central. Le protoplasma forme une fine sertissure se colorant en bleu pâle, avec notre technique.

β) Des lymphocytes à noyau sombre, dont les grains de chromatine épais et foncés occupent presque toute l'épaisseur du noyau. Le protoplasma périphérique se colore d'une façon très intense par les bleus basiques.

2° Des *mononucléaires ordinaires*, dont le diamètre oscille entre 10 et 20 μ. Le noyau arrondi, occupant environ les 2/3 de la cellule, est ponctué d'un ou deux grains de chromatine centraux, assez volumineux, reliés par de très minces

rares, sont des variétés de dégénérescence cellulaire.

6° Des macrophages. Phagocytes.

α) Noyau bourgeonnant et contourné en boudin. Protoplasma coloré en rouge vif par l'éosine. Ces cellules contiennent parfois des globules rouges.

β) Macrophages ordinaires avec débris nucléaires.

filaments à la membrane périnucléaire. Le protoplasma est homogène, ou légèrement grenu, et a une affinité nettement basophile, mais se colore en bleu pâle.

3° Des *plasmazellen*, cellules encore mononucléées, mais se distinguant toujours des précédentes par :

Leur forme ovoïde, allongée, parfois même presque rectangulaire.

La situation polaire du noyau, qui occupe nettement une des extrémités.

Leur protoplasma est en général fortement basophile, leur noyau est très foncé, et possède plusieurs gros grains de chromatine opaques, disposés parfois en rayons de roue.

Mais ces derniers caractères ne sont pas absolument constants : le noyau est parfois assez clair. Le protoplasma, surtout, peut présenter des aspects variables : absolument homogène et uniformément teinté, dans les plasmazellen jeunes, il est souvent creusé d'une vacuole claire, semi-lunaire, qui borde une des moitiés du noyau ; cet aspect répond alors à la forme typique de plasmazelle adulte, décrite par Unna. Beaucoup plus rarement, nous avons trouvé un aspect très différent : le corps protoplasmique, toujours allongé, a perdu son affinité basique ; on distingue seulement un mince treillis bleu, dans les mailles duquel sont semées de petites boules colorées en violacé pâle. Lorsque les boules sont pressées, elles masquent la trame bleue et donnent à la cellule un véritable aspect mûriforme ; quand elles sont petites et rares, elles laissent voir, autour d'elles, des vacuoles claires.

Ces formes sont rares : pourtant, elles méritaient d'être

signalées, car nous les avons retrouvées chez le porc, le mouton, le cobaye, le rat, la grenouille. Elles ne semblent pas être en rapport avec des conditions biologiques spéciales de l'animal examiné ; car nous les avons vues chez des animaux en expérience et chez des animaux normaux. Dominici pense que ces cellules représentent seulement un stade de vieillissement avancé des plasmazellen ; il a pu voir toutes les phases intermédiaires pendant lesquelles la vacuole claire périnucléaire s'agrandit progressivement, et le protoplasma qui subsiste perd son affinité pour les bleus pour se colorer de plus en plus nettement par l'éosine (1). Ce fait ne serait ainsi qu'un exemple de cette loi très générale, que les protoplasmas, en vieillissant, perdent leur affinité basique et revêtent une nouvelle affinité pour les couleurs acides.

4° Des *macrophages* (2). Ces cellules mononucléées sont caractérisées essentiellement parce que leur protoplasma contient des débris cellulaires, qu'elles ont englobés pour les digérer. Un macrophage typique présentera donc :

Un noyau assez grand, arrondi, vésiculeux, formé par un très mince réseau de chromatine.

Un protoplasma coloré en violet pâle ou en rose dans lequel on trouve toute une série d'enclaves :

Débris nucléaires : petits fragments bleu opaque, arrondis, souvent semi-lunaires, semés en plein protoplasma ; ils en sont parfois isolés par un halo qui forme un cercle complet, ou seulement un demi-cercle.

(1) Dominici développera cette théorie et publiera les planches à l'appui, dans son prochain livre sur le sang.

(2) Heidenhain spécifie qu'il ne les a pas trouvés chez le chien ; leur présence y est pourtant indiscutable.

Débris protoplasmiques : petites boules roses, rouge vif, ou rouge vineux.

Jamais, à l'état normal, on n'y trouve de polynucléaires neutrophiles entiers encore reconnaissables, ni de globules rouges intacts.

Quelques macrophages sont véritablement bourrés d'enclaves, qui masquent complètement le protoplasma cellulaire ; d'autres n'en contiennent qu'une ou deux.

Enfin, il est facile de déceler tous les intermédiaires entre le mononucléaire moyen à protoplasma légèrement basophile, le macrophage inactif dont le protoplasma est légèrement acidophile et le macrophage typique avec inclusions cellulaires.

5° Des *polynucléaires éosinophiles.* — Leurs dimensions chez le chien ne dépassent guère 12 à 15 μ. Ils sont toujours très facilement reconnaissables à leurs granulations fines qui remplissent le corps cellulaire : ces granulations se colorent en orangé vif, éclatant, presque réfringent par le mélange éosine-orange-bleu de toluidine ; si on colore peu de temps avec l'éosine-orange et si on prolonge le bain de bleu, on obtient une coupe ayant une teinte générale bleue, dans laquelle le tissu réticulé est lui-même bleu : dans de telles coupes néanmoins, les cellules éosinophiles attirent immédiatement l'attention, car, seules de toutes les parties de la préparation, leurs granulations sont nettement colorées en orangé. Elles ne peuvent donc pas passer inaperçues, ni être confondues avec d'autres éléments.

Très souvent, on voit leur noyau multilobé ; souvent on a la figure de deux noyaux isolés, parce que la coupe a atteint seulement les deux extrémités du corps nucléaire.

Quelquefois on ne distingue même qu'une seule petite boule nucléaire arrondie ; c'est un aspect qui est dû encore à la direction de la coupe. Nous n'avons jamais vu le large noyau vésiculeux, entouré de la mince couronne de granulations, qui caractérise le myélocyte éosinophile de la moelle des os. Il s'agit donc toujours de polynucléaires éosinophiles adultes, comme on en voit dans le ganglion et la rate. Les stades antérieurs de formation n'ayant pas été observés, nous devons admettre que les éosinophiles ne sont pas produits dans l'intestin, qu'ils y sont amenés par le système circulatoire ; les oscillations rapides, en plus ou en moins, dans le nombre des éosinophiles de l'intestin, que nous avons constatées suivant les différents états physiologiques, sont encore en faveur de cette hypothèse.

6° Des *mastzellen*. — Ces cellules, assez rares, ont, dans l'intestin, un corps protoplasmique allongé, quelquefois triangulaire, caractérisé par la présence de granulations qui se colorent, avec notre technique, en bleu violet (coloration métachromatique). Le noyau est petit, arrondi et situé au milieu de la cellule ou à un de ses pôles.

On trouve donc, à l'état normal, dans le derme de l'intestin du chien, *des cellules de la série lymphoïde* :

Lymphocytes ;

Mono-nucléaires moyens ;

Plasmazellen ;

Macrophages.

Deux variétés de cellules de la série myéloïde :

Des polynucléaires éosinophiles (constants et nombreux ;

Des mastzellen (inconstantes et peu nombreuses).

Ces cellules ne sont pas uniformément réparties dans toutes

les régions du derme ; elles affectent, au contraire, une répartition topographique spéciale.

Dans le derme sous-glandulaire, les mailles polygonales du tissu logent, irrégulièrement disséminés : des lymphocytes à noyau clair, des polynucléaires éosinophiles. Les premiers sont beaucoup plus nombreux, on en compte 7 à 10 sous un seul cul-de-sac glandulaire ; dans le même espace, on ne voit que 2 ou 3 éosinophiles.

Dans le derme interglandulaire, les mailles allongées renferment quelques éosinophiles, mais surtout de nombreuses plasmazellen, qui coulent leur corps allongé dans l'espace rétréci qui sépare deux glandes.

Le pédicule de la villosité contient un faisceau de plasmazellen qui sont étroitement pressées dans les mailles longitudinales du derme ; quelques lymphocytes sont semés çà et là. Dans la partie élargie, les mailles, plus vastes, sont remplies de nombreux lymphocytes auxquels sont mêlés beaucoup d'éosinophiles, quelques plasmazellen, quelques macrophages, quelques débris nucléaires ou protoplasmiques isolés.

Nous reproduisons cette répartition dans le tableau suivant :

Derme sous-glandulaire : lymphocytes ; polynucléaires éosinophiles.

Derme interglandulaire : plasmazellen ; mastzellen ; poly-éosinophiles.

Villosité
- pédicule. — plasmazellen
- Corps
  - lymphocytes.
  - poly-éosinophilas.
  - plasmazellen.
  - mecrophages.

Dans le derme, plongent les follicules clos. Ils sont pyriformes ; par leur base, ils pénètrent dans le tissu conjonctif de la sous-muqueuse, leur corps ou zone moyenne perfore la musculaire muqueuse, leur tête, légèrement acuminée, fait saillie à la surface de la muqueuse : elle n'est séparée de la cavité que par l'épaisseur de l'épithélium reposant sur la membrane basale. Tout autour de la saillie, une rigole annulaire sépare la tête d'un bourrelet de la muqueuse, surmonté de villosités.

Entre la musculaire muqueuse et l'épithélium, le follicule est en contact, par ses faces latérales, avec le derme voisin, les deux tissus sont non seulement contigus, mais continus, les fibres du derme s'insérant sur le tissu réticulé du follicule.

Dans les plaques de Peyer, les follicules s'unissent entre eux, au niveau de leurs faces latérales, par des nappes de tissu réticulé. Ces bandes d'union sont recouvertes par des villosités plus ou moins bien développées, à la base desquelles plongent quelques cryptes de Lieberkühn.

La structure du follicule est essentiellement la même que celle du follicule du ganglion et de la rate : la trame est formée par du tissu réticulé dont les mailles sont étroites et disposées en couches concentriques à la périphérie, larges et irrégulières au centre.

Le follicule clos est bourré de cellules : lymphocytes à la périphérie (les plus nombreux sont des lymphocytes à noyau clair ; les lymphocytes à noyau foncé sont rares) ; au centre, des cellules de Flemming présentent quelques figures de karyokinèse, des macrophages contiennent des débris nucléaires, dont la plupart revêtent une forme semi-lunaire ;

dans la zone intermédiaire, on trouve des lymphocytes et des mononucléaires moyens.

Le derme et le follicule sont continus, et cependant la délimitation en est facile à faire. Le follicule est limité par des zones denses de lymphocytes ; le derme est caractérisé par la présence d'éosinophiles, qui ne pénètrent jamais, à l'état normal, dans le follicule.

Dans le gros intestin, les villosités sont remplacées par des bourgeons courts, les glandes de Lieberkühn par de simples cryptes peu profondes, larges et espacées. Le derme est donc beaucoup moins segmenté que dans l'iléon ; il contient les mêmes éléments cellulaires. Dans son épaisseur s'amassent en certains points des cellules pressées dans des mailles de tissu réticulé, mais celles-ci ne se groupent pas suivant une disposition concentrique. A côté de ces points lymphatiques se voient de véritables follicules clos ; ceux-ci ne sont pas entourés par une couronne de villosités, mais par un repli circulaire de la muqueuse, en forme de prépuce (Renaut).

Nous avons encore étudié l'intestin dans la série animale, pour voir, à travers les simplifications successives qu'il subit, quels sont les éléments qui subsistent jusque chez les animaux inférieurs, c'est-à-dire quels sont les éléments importants.

Le *bœuf*, le *veau*, le *mouton*, le *porc* présentent une répartition topographique du tissu lymphoïde, dans l'intestin, très analogue à celle du chien : dans l'iléon, les plaques de Peyer sont d'autant plus nombreuses qu'on se rapproche davantage du cæcum ; le gros intestin est semé de follicules clos isolés. On voit la même répartition du derme dans la zone sous-glandulaire, les étroits espaces interglandulaires, le

mince pédicule et la partie élargie des villosités. Les follicules paraissent assez riches en macrophages, réunis au centre, disséminés dans les parties périphériques : ils sont tous actifs et contiennent des débris nucléaires, de toutes tailles, arrondis ou semi-lunaires. Quelques-uns contiennent des masses verdâtres, avec bords mal délimités ; on en voit même qui incluent des globules rouges parfaitement reconnaissables.

Les mailles du derme ont la même direction générale que celles du chien ; on y retrouve les mêmes variétés cellulai-

Fig. 2

res, avec la même répartition topographique. Nous insistons pourtant sur ce fait qu'on voit quelques mastzellen, non seulement dans le derme interglandulaire, mais aussi sous le fond des glandes et dans le parenchyme de la villosité. Le fait le plus remarquable est la quantité vraiment prodigieuse de polynucléaires éosinophiles qui infiltrent toutes

les parties du derme, sans jamais pénétrer dans le follicule (1).

Le *lapin* ne possède sur toute la longueur de l'iléon qu'un petit nombre de plaques de Peyer irrégulièrement disséminées, nettement visibles à l'extérieur, où elles tranchent par leur coloration blanche sur le fond gris jaunâtre de l'intestin ; saillantes à l'intérieur. Leur topographie histologique et la répartition du derme est la même que chez le chien.

Le duodénum est complètement dépourvu de follicules ; les glandes s'y répartissent en deux couches : une profonde où les culs-de-sac très développés ne sont séparés que par de minces travées dermiques ; une superficielle, où les tubes sont séparés par des colonnes dermiques interglandulaires qui se continuent avec le derme de la villosité.

Le gros intestin, par contre, présente des amas lymphoïdes, formés par la réunion de plusieurs follicules clos : ils apparaissent à l'ouverture de l'abdomen, comme de petits placards blancs, de 3 à 7 millimètres de diamètre ; arrondis, ovoïdes, ou légèrement anguleux ; ils se voient sur le cæcum et le côlon transverse.

L'appendice représente le véritable appareil lymphoïde intestinal du lapin ; c'est un doigt de gant (Renaut, Roger et Josué), long de 10 centimètres environ, blanc jaunâtre, et formé exclusivement par une vaste plaque de Peyer. Ici les follicules sont énormes et s'étendent de la surface de la muqueuse jusqu'au péritoine dont ils ne sont séparés que

(1) L'intestin de ces animaux a été recueilli aux abattoirs de la Villette immédiatement après la mort, à 7 heures du matin. Le dernier repas avait été donné la veille au soir ; les animaux étaient donc, au moment de leur mort, en pleine période de digestion intestinale, celle-ci durant longtemps chez les herbivores.

par une mince couche de tissu conjonctif et de quelques fibres musculaires lisses. Ils plongent par leur moitié inférieure,dans le sinus périfolliculaire ; leur partie moyenne, rétrécie, s'anastomose, par les larges ailes folliculaires, avec les follicules voisins. La tête est protégée par un épais repli de la muqueuse, qui s'élève par un mince pédicule entre deux follicules voisins, et s'élargit en s'étendant de part et d'autre, en parasol, jusqu'au milieu de la tête folliculaire. C'est uniquement dans ce repli qu'on retrouve le derme, les follicules occupant à eux seuls tout le reste de l'épaisseur de la paroi. Il est recouvert par l'épithélium cylindrique à plateau strié, semé de cellules caliciformes ; dans son épaisseur, pénètrent les cryptes de Lieberkühn (fig. 2).

A la terminaison de l'iléon dans l'intestin, enfin, il existe un vaste amas lymphoïde, ayant exactement le même aspect, la même structure que la paroi de l'appendice ; il envahit circulairement toute la circonférence de la fin de l'iléon, et s'étend, sur une des faces du gros intestin, sous la forme d'un placard de 2 centimètres de diamètre environ.

Chez le lapin, les follicules sont particulièrement riches en macrophages, bourrés de grains verts, ou de masses vertes diffuses. Les variétés cellulaires qui remplissent les mailles du derme sont les mêmes que celles que nous avons signalées chez le chien.

Cependant nous n'y avons jamais rencontré, à l'état normal ni mastzellen, ni macrophages.

Le *cobaye* présente une répartition topographique des amas lymphoïdes identique à celle du lapin. Cependant, la plaque terminale de l'iléon n'existe pas. La structure his-

tologique, par contre, offre certaines particularités remarquables ; les follicules clos sont limités en dedans par un épithélium très différent de l'épithélium fenêtre du lapin ; il est formé par une seule assise de cellules cylindriques, hautes, serrées les unes contre les autres, homogènes, où il est impossible de déceler aucune thèque. D'autre part, le derme contient une quantité énorme de macrophages qui bourrent les mailles, au point de masquer et de remplacer les autres cellules. Dans l'intestin grêle, ils remplissent complètement tout le tissu des villosités ; dans le gros intestin, ils sont encore nombreux dans les plis du derme qui séparent les cryptes de la muqueuse. Ces cellules contiennent quelques débris nucléaires, mais surtout des masses jaune d'or, verdâtres, brillantes et réfringentes.

L'intestin du *rat* et de la *souris* présente une disposition du derme et des follicules très analogue. Deux particularités cependant sont à noter : la petite quantité des cellules éosinophiles qui présentent presque toutes un noyau de forme annulaire ; la grande quantité de mastzellen, dans le derme sous-glandulaire et interglandulaire ; il semble qu'il y ait donc une sorte de balancement entre les deux variétés de cellules à granulations.

L'intestin de la *tortue* n'a pas de formation lymphoïde macroscopiquement reconnaissable. Cependant, dans une coupe histologique portant sur la partie terminale de l'iléon, on trouve un amas de cellules mononucléées groupées dans les mailles du tissu réticulé ; mais on n'y voit pas la disposition en couches concentriques pressées à la périphérie, qui caractérise les follicules des animaux supérieurs : c'est un îlot irrégulier sans configuration ni limites définies. Il

correspond exactement à la description donnée par Renaut des points lymphoïdes. Les cellules qui l'occupent sont exclusivement des lymphocytes à noyau clair.

Les cavités glandulaires sont peu profondes, les bourgeons qui représentent les villosités sont peu saillants. Ainsi le derme se trouve limité en dedans par une ligne ondulée. Il est formé par des mailles très larges, où l'on trouve seulement des lymphocytes et des cellules éosinophiles à grains très fins.

Chez la *grenouille*, on trouve une structure générale identique. Le derme est formé par des cellules conjonctives à gros noyau ovoïde ; les mailles sont occupées exclusivement par des lymphocytes et des cellules éosinophiles à granulations volumineuses.

Chez la *raie* (famille des sélaciens),comme chez tous les poissons cartilagineux, la surface d'absorption de l'intestin est augmentée grâce à la valvule spirale qui cloisonne en deux la cavité. On trouve encore des amas lymphoïdes formés de gros lymphocytes à noyau pâle, et de quelques lymphocytes, plus petits, à noyau opaque. Les glandes s'enfoncent profondément et limitent entre elles d'étroites travées dermiques qui se prolongent dans des villosités très courtes. Le derme contient des lymphocytes et des cellules éosinophiles à très grosses granulations, qui paraissent plus nombreuses dans la valvule spirale.

La *seiche* (mollusques) nous a paru privée d'amas lymphoïdes. La muqueuse intestinale est hérissée de nombreux et étroits prolongements où l'on retrouve un mince squelette dermique.

Dans les mailles du tissu de soutien sont semés des

lymphocytes et des cellules éosinophiles à grains très fins.

Chez l'*oursin*, l'*astérie* (fig. 3) (échinodermes), le derme est réduit à une lame extrêmement mince située entre la musculeuse et l'épithélium dont les éléments sont cylindriques, très allongés. Son tissu a la structure du tissu muqueux embryonnaire ; mais ici encore on y retrouve des éosinophiles à gros grains.

Comparaison entre le ganglion et l'appareil lymphoïde de l'intestin. — Telle est la structure de l'appareil lymphoïde de l'intestin dans la série animale.

Il se compose donc essentiellement de points lymphoïdes, semés ou non de follicules véritables et plongés dans un derme qui contient constamment : 1° des cellules mononu-

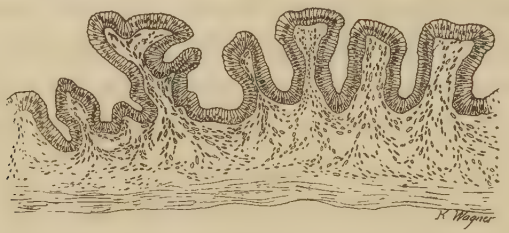

Fig. 3

cléées de la série lymphoïde ; 2° des cellules éosinophiles.

Quelle est la valeur anatomique et fonctionnelle de cet appareil ?

Pour en faciliter la compréhension, il faut le comparer à un organe lymphoïde complet, actuellement bien connu : le ganglion lymphatique (1).

(1) Voir : H. Dominici, *Le ganglion lymphatique*. Dans l'*Œuvre médico-chirurgicale*, Critzmann, 1903.

Le ganglion se compose schématiquement de follicules arrondis occupant la substance corticale, et qui se continuent par des cordons richement anastomosés se prolongeant dans la substance médullaire. La lymphe y arrive par la convexité, se répand autour des follicules, dans les sinus péri-folliculaires, puis à travers la substance médullaire, dans un réseau de sinus qui s'entre-croisent avec les anastomoses des cordons folliculaires, pour constituer les sinus caverneux. Enfin, elle sort du ganglion, au niveau du hile, par les sinus efférents.

Fonctionnellement, le ganglion a deux rôles distincts :

1° Il produit, dans les follicules surtout et accessoirement dans les cordons folliculaires, des cellules blanches qui tombent dans les sinus, où elles vont se mêler aux éléments de la lymphe qui traverse le ganglion.

2° Il détruit, au centre du follicule, quelques mononucléaires qui sont englobés dans les macrophages, mais surtout il détruit, dans la substance médullaire, par l'intermédiaire d'autres macrophages, les éléments étrangers (polynucléaires neutrophiles et globules rouges) issus par diapédèse des vaisseaux sanguins du ganglion.

Aux deux régions distinctes correspondent donc deux fonctions distinctes.

Les follicules de la substance corticale produisent des leucocytes.

La substance médullaire détruit les éléments venus d'autres territoires.

Peut-on retrouver dans l'intestin la même division anatomique et le même dualisme fonctionnel ?

Les follicules clos ont une structure identique aux folli-

cules du ganglion. Comme eux, ils produisent des cellules blanches, ainsi que le prouvent les karyokinèses qui sèment leur coupe ; comme dans le ganglion, ces cellules tombent dans les sinus lymphatiques périfolliculaires qui reçoivent les lymphatiques de la villosité (lymphatiques afférents), et qui se déversent dans les lymphatiques efférents qui perforent la musculeuse. L'homologie du follicule clos avec le follicule ganglionnaire, de la plaque de Peyer avec la substance corticale du ganglion est donc parfaite.

Il est plus difficile de retrouver, au niveau de l'intestin un tissu assimilable à la substance médullaire. Nulle part on ne voit de cordons folliculaires séparés par des sinus caverneux. Nous pensons pourtant que c'est le derme de la muqueuse tout entier qui peut lui être comparé.

L'anatomie normale semble déjà le prouver. En effet :

Dans le derme on retrouve le tissu réticulé, semé de cellules lymphoïdes.

On y voit, tout au moins chez certaines espèces animales, des macrophages semés de débris cellulaires.

Enfin, il est en large communication avec les voies lymphatiques : comme l'a montré Renaut (1), les chylifères naissent dans les villosités par des extrémités closes ; après s'être diversement anastamosés entre eux, ils se réunissent dans un collecteur commun ou ampoule, situé à la base de la villosité. De là, ils plongent droit entre les glandes, s'anastomosent avec les sinus périfolliculaires et pénètrent enfin dans la musculeuse. Dans tout leur parcours intradermique, les voies lymphatiques ne sont pas de véritables

(1) Renaut, *loc. cit.*, et Cours d'anatomie générale à la Faculté de Lyon, 4 décembre 1882.

vaisseaux, mais de simples trajets, communiquant largement avec les mailles du tissu réticulé voisin, et seulement recouverts de cellules endothéliales. Il se fait un échange continu et réciproque de cellules lymphatiques entre les mailles du derme et les voies lymphatiques, comme entre les cordons folliculaires et les sinus caverneux de la substance médullaire du ganglion.

Nous verrons enfin plus loin, par l'étude de l'intestin au cours des maladies infectieuses, que c'est aussi dans le derme que s'accumulent les polynucléaires neutrophiles venus de la circulation générale, pour y être détruits.

Et pourtant, si l'appareil lymphoïde de l'intestin est assimilable à un vaste ganglion lymphatique étalé sous l'épithélium, on peut se rendre compte, par la seule étude des animaux normaux, qu'il en diffère par un point très important ; les destructions cellulaires, dans le ganglion, se font exclusivement à l'intérieur des macrophages qui entraînent ensuite leurs débris dans la circulation lymphatique ; dans l'intestin, au contraire, c'est par l'élimination à travers l'épithélium de revêtement que l'organisme se débarrasse des leucocytes devenus inutiles.

Elimination des leucocytes à l'état normal à travers l'épithélium intestinal. — 1° Il est tout d'abord un fait indiscutable, c'est que les cellules mononucléées s'éliminent par l'épithélium, à l'état de cellules entières ou tout au moins de noyaux entiers parfaitement reconnaissables.

α) Au niveau de l'épithélium de villosités, Eberth (1),

(1) *Würzburger der Naturalwissenschaftliche Zeitschrift*, 1864.

Stohr (1), Heidenhain (2), signalent des *cellules migratrices*, qui attirent immédiatement l'attention par l'intensité de coloration du noyau ; celui-ci est exactement arrondi, du volume du noyau d'un lymphocyte, se teintant en bleu opaque par les bleus basiques ; le protoplasma est invisible. Elles sont situées en plein épithélium, échelonnées à toutes les hauteurs, depuis le pied jusqu'au plateau interne des cellules épithéliales. Elles ne sont pas logées dans des cavités préformées, aucun espace clair ne les sépare du protoplasma environnant.

Outre ces éléments qui paraissent dégénérés — vu l'opacité de leur noyau et ce fait qu'ils sont beaucoup plus nombreux à la suite de certaines conditions anormales signalées par Heidenhain (injection sous-cutanée de pilocarpine, injection dans une anse intestinale d'une solution de sulfate de magnésie à 10 p. 100, ou d'autres solutions salées) — il en est d'autres, qu'on trouve dans des conditions strictement normales, qui ont la même forme, mais dont le noyau conserve son réseau chromatinien typique. Ils sont décrits par Renaut (3), par Nicolas (4), qui constate même qu'ils peuvent être, en plein épithélium, le siège de figures caryocinétiques (5).

Nous avons retrouvé cette même diapédèse dans l'épithé-

(1) *Virchow's Archiv*, 1884.
(2) *Pflüger's Archiv*, 1884.
(3) Renaut, *loc. cit.*
(4) Nicolas, *Soc. de biologie*, 1887.
(5) Ces figures se distinguent des karyokinèses des cellules épithéliales elles-mêmes, parce qu'elles peuvent être situées à toutes les hauteurs possibles, que leur filament chromatinien reste pelotonné, tandis que celui des cellules épithéliales s'étale sur un large espace (Nicolas).

lium à cellules hautes et étroites de la grenouille, des poissons. C'est donc un fait très général.

β) Au niveau de l'épithélium qui recouvre la tête des follicules clos, l'élimination est si considérable que les cellules épithéliales sont, à l'état permanent, trouées de cavités ou thèques, admirablement décrites par Renaut (1). Chaque cellule épithéliale est refoulée de part et d'autre, au point de ne plus former qu'une mince lanière de protoplasma, contournée irrégulièrement en hélice, elle-même trouée sur les côtés et trouée au niveau de son plateau strié. Ainsi la cavité limitée par deux cellules aplaties communique avec les thèques voisines, et, de plus, avec la lumière intestinale. Les cellules migratrices passent du follicule sous-jacent dans la thèque, en perforant la membrane basale et la partie la plus profonde de la cellule épithéliale amincie en plateau, et y crée des stomates temporaires ; elles se logent ensuite dans les cavités, où on les voit, disposées en files, ou pelotonnées en amas, au nombre de deux à dix. De là, elles passent dans l'intestin, où on les retrouve dans le magmat de la cavité. Ces cellules sont surtout des lymphocytes, mais il s'y joint souvent des mononucléaires moyens, à noyau ovoïde. Renaut signale, de plus, des cellules lymphoïdes à protoplasma semé de grains réfringents, ou même de fines granulations graisseuses ; nous ne les avons pas retrouvées.

Ce processus est peu accentué au sommet même de la tête du follicule ; il atteint son maximum au fond des sillons qui séparent le follicule du repli de la muqueuse qui l'en-

(1) Renaut, *Académie des Sciences*, 1888.

gaine. Enfin, il est très net aussi dans l'épithélium des cryptes de Lieberkühn, sur toute la partie de leur circonférence qui est contiguë au follicule.

En étudiant le cobaye, nous avons vu que l'épithélium de revêtement du follicule n'est pas fenêtré, les cellules cylindriques hautes ne sont pas trouées, et cependant la diapédèse est beaucoup plus active à leur niveau, que le long des villosités.

2° Si tous les histologistes sont d'accord pour voir dans ces faits une diapédèse des leucocytes, il n'en est plus de même pour la question des formes cellulaires que l'on a décrites dans l'épithélium des villosités sous le nom d'enclaves.

Nicolas (1) est l'auteur qui en a donné la meilleure description : il trouve, chez le triton, la grenouille et le lézard, à jeun, que le protoplasma des cellules épithéliales de revêtement contient des grains extrêmement fins ou des boules plus ou moins volumineuses disséminées çà et là. Les grains sont, ou incolores, ou simplement teintés en gris jaunâtre ou en jaune par le Flemming, ou colorés en rouge pâle ou foncé par la safranine. Quelquefois ils sont logés au centre d'une zone claire qui les isole du protoplasma ambiant. Les boules, dont la taille varie dans des limites très étendues, sont, elles aussi, communément entourées d'un espace clair et se montrent sous des aspects divers. Tantôt homogènes, ou finement grenues, parfois très réfringentes, elles sont jaunâtres, ou grises, ou violacées. Tantôt,

(1) Nicolas, *Journal international d'anatomie*, 1891. La technique employée était la suivante : fixation au Flemming ou à l'acide osmique à 1 p. 100. Coloration à la safranine.

elles sont constituées de deux substances, l'une colorée comme les précédentes, l'autre teintée en rouge par la safranine. Cette partie safranophile se présente, ou sous l'aspect d'un grain unique logé excentriquement, ou de deux grains placés aux extrémités d'un même diamètre, ou enfin, et le plus souvent, d'un corps ovoïde ou falciforme toujours situé excentriquement ».

Heidenhain (1) décrit des corps très analogues dans le protoplasma épithélial du cobaye et du lapin ; Steinhaus (2), de la salamandre.

Quelle est leur signification ?

Actuellement, on ne saurait admettre l'opinion de Davidoff (3) qui voit dans ces corps des noyaux de leucocytes produits par la cellule épithéliale elle-même.

On reste en présence de trois hypothèses (Messilines et Nicolaïdes) (4).

α) Ce sont des noyaux en voie de régression. Telle est l'opinion de Steinhaus. Après fixation par le sublimé saturé et coloration complexe par hématoxyline-safranine-éosine-nigrosine, cet auteur trouve que le noyau de la cellule épithéliale contient des nucléoles qui sont, en réalité, constitués par deux substances : l'une qui se colore par l'hématoxyline — il l'appelle karyosome ; l'autre qui se colore par la safranine : c'est le plasmosome. A un moment de l'évolution cellulaire, on verrait un des pôles du noyau se transformer en une petite sphère hyaline, conte-

(1) Heidenhain, *Pflüger's Archiv*, 1888.
(2) Steinhaus, *Archives de physiologie normale et pathologique*, 1888.
(3) Davidoff, *Archiv für mikrosc. Anatomie*, 1887.
(4) Nicolaïdes, *Archiv für Anatomie und Physiologie*, 1890-1891.

nant un ou plusieurs nucléoles : puis cette sphère perd sa membrane d'enveloppe, et laisse échapper dans le protoplasma son contenu hyalin avec les nucléoles ; ceux-ci figurent alors les enclaves, qui sont constitués le plus souvent par des plasmosomes solitaires, quelquefois par l'association de plasmosomes et de karyosomes, jamais par des karyosomes isolés (1).

β) Ce sont des débris leucocytaires, venus du derme sous-jacent et en voie d'élimination. C'est Heidenhain qui défend cette hypothèse ; il aurait vu, en effet, des cellules migratrices venant du derme, déprimer fortement la partie basale de certaines cellules épithéliales, donnant l'impression d'éléments qui allaient pénétrer dans l'épithélium. D'autre part, il retrouve dans le derme des villosités et des ganglions mésentériques, des formes identiques aux enclaves, notamment des boules rosées flanquées d'un débris nucléaire semi-lunaire.

γ) Pour Nicolas, au contraire, il ne s'agit pas d'éléments étrangers à l'épithélium : les cellules épithéliales élaboreraient elles-mêmes ces formations par une sorte de sécrétion endocellulaire. Il se base surtout sur ce fait que, chez le triton, c'est-à-dire chez l'animal où il a vu les enclaves les plus nombreuses et les plus nettes, il n'a jamais rencontré de débris analogues dans le derme, ni de formes de passage entre les leucocytes normaux et les enclaves. Il trouve enfin, avec raison, que le fait que ces éléments aug-

(1) Steinhaus envisage ces productions comme un des nombreux exemples de noyaux accessoires (Nebenkern) qu'on trouve dans différentes cellules de l'organisme (spermatides, cellules du pancréas, de la moelle des os). — On trouvera dans son travail la bibliographie considérable de cette question envisagée à son point de vue général.

mentent de nombre chez des animaux en digestion ou des animaux pilocarpinisés peut s'interpréter également en faveur des deux dernières hypothèses.

3°) A la question des enclaves se rattache celle de savoir si les macrophages du derme digèrent leurs inclusions *in situ*, ou s'ils traversent eux aussi l'épithélium pour s'éliminer au dehors. Heitzmann (1) le premier figure chez le cochon d'Inde des macrophages remplis de grains fortement réfringents, jaune vert ou vert intense, qui sont logés entre deux cellules épithéliales, soit au niveau de leur base, soit près de leur pôle interne, le macrophage faisant alors hernie dans la cavité intestinale. Nicolas retrouve chez la grenouille des formations analogues ; mais il leur décrit les mêmes caractères de forme et de coloration qu'aux enclaves proprement dites, et en fait encore un produit de sécrétion de la cellule, formé ici en proportions considérables.

Nous avons retrouvé nous-mêmes chez tous les animaux que nous avons examinés ces mêmes figures. Pour nous, elles représentent plusieurs choses distinctes : 1° Ce sont pour une part, tout au moins, des débris leucocytaires. On voit, en effet, chez la grenouille, dans le derme, des formes de passage entre des leucocytes dégénérés et ces figures ; on en voit qui pénètrent dans la membrane basale ; enfin les enclaves ne sont pas localisées à la partie interne de la cellule épithéliale, mais peuvent se voir à toutes les hauteurs ; on saisit donc les différentes étapes de leur passage du derme dans la partie superficielle de l'épithélium. — 2° Ce sont, pour une part aussi, probablement des produits de sécrétion, chez certains animaux ; nous avons trouvé en effet, dans le cæcum gastrique de l'astérie, un très grand nombre de petits

(1) Zeitzmann, *Sitzungsberiche der Wiener Akademie*, 1868.

grains roses, presque tous de même taille, de même teinte, et logés exclusivement dans la partie superficielle des cellules épithéliales. Il n'existait pas, dans ce cas, de grains basophiles assimilables à des débris nucléaires. — 3° Quelquefois, à côté de ces enclaves se voient des grains détachés des cellules éosinophiles en diapédèse. Nous les avons constatés très nettement chez la grenouille, dans les cavités occupées par les masses décrites par Heidenhain comme des macrophages.

Ainsi, quelles que soient les hypothèses admises sur les enclaves, il est certain que, même à l'état normal, un certain nombre de cellules migratrices s'éliminent dans la lumière du tube digestif ; l'appareil lymphoïde de l'intestin fait donc disparaître certaines cellules de la circulation par un procédé qu'on ne saurait retrouver au niveau du ganglion. Cette élimination se fait sur toute la surface de la muqueuse, au niveau de tous ses replis. Cette fonction est donc étroitement en rapport avec la dissémination et l'étalement du tissu lymphoïde dans la paroi intestinale.

Ainsi, l'histologie normale nous a permis de comprendre la tunique moyenne de l'intestin comme un vaste ganglion, mais un ganglion étalé et modifié en vue de permettre cette large élimination cellulaire.

Pour mieux saisir les homologies et le rôle de cet appareil, nous avons examiné toute une série de cas pathologiques : de même qu'un ganglion irrité exagère ses propriétés, de même dans l'intestin irrité par un procédé quelconque, nous devions voir s'exagérer les fonctions du système lymphoïde et pouvoir élucider un certain nombre de points encore obscurs.

Dans ce but, nous nous sommes adressé à trois catégories de faits différents :

1° Nous avons injecté dans la circulation générale des liquides nocifs ;

2° Nous avons introduit dans une anse intestinale une substance irritante ;

3° Nous avons déterminé chez les animaux des infections générales, et nous avons examiné les intestins d'hommes morts au cours de maladies infectieuses.

CHAPITRE II

Réactions de l'appareil lymphoïde de l'intestin.

§ 1er. — Après injection dans la circulation générale d'un liquide nocif.

L'injection de substances, même fort peu toxiques, dans la circulation générale, est capable de déterminer, dans l'appareil lymphoïde de l'intestin, des modifications considérables.

Nous avons expérimenté avec l'eau distillée et avec une solution à 1 pour 10 de saccarate de fer dans l'eau physiologique. Nous injections ces liquides, à la dose de 5 centimètres cubes, dans la veine auriculaire d'un lapin. L'animal était tué 5 minutes, 10 minutes, une demi-heure après.

L'aspect des coupes d'intestin était assez différent dans les deux cas pour nécessiter une description distincte.

1° **Après injection de saccarate de fer.** — La lésion dominante, qui attire immédiatement l'attention, est la traversée des épithéliums par un nombre considérable de petites cellules lymphatiques opaques, celles qu'Heidenhain décrit sous le nom de cellules migratrices. L'épithélium des villosités en est criblé ; on en voit plusieurs dans chaque cellule épithéliale, logées à différentes hauteurs, depuis le pied jusqu'au plateau. Elles sont en général plongées en plein protoplasma cellulaire; il n'existe pas de halo clair, tout au-

tour ; elles ne sont donc pas situées dans des cavités préformées. En certains points, pourtant, la poussée des cellules migratrices est telle qu'à leur niveau, la cellule épithéliale a desquamé, et la cavité vide qu'elle a laissée est bourrée de plusieurs noyaux opaques.

Le processus est le même au niveau de l'épithélium qui recouvre les follicules clos ; mais ici les cellules migratrices sont placées dans les thèques intra-épithéliales, cavités normales, où l'on trouve encore, comme chez l'animal sain, des cellules mononucléées claires, à côté de noyaux opaques.

Enfin les culs-de-sac glandulaires eux-mêmes, surtout à leur partie terminale, contiennent beaucoup de cellules opaques, parsemant l'épithélium.

Que sont exactement ces cellules ? Elles sont constituées toujours et essentiellement par une masse nucléaire régulièrement arrondie, du volume d'un noyau de lymphocyte environ, et absolument opaque, se colorant d'une façon violente par les bleus basiques. Souvent, la petite masse bleue forme à elle seule toute la cellule, mais souvent aussi elle est flanquée, d'un côté ou des deux côtés, par 1, 2 ou 3 grains qui hérissent son contour et qui se colorent, avec notre technique habituelle, en rouge vineux ou rouge violacé.

La première idée qui vient à l'esprit en voyant ces cellules est qu'il s'agit d'éosinophiles dégénérés, dont il ne reste que deux ou trois grains rouges accolés au noyau devenu opaque.

Et pourtant, les grains rouges de ces cellules ont des caractères spéciaux qui les classent nettement à part : ils ont un aspect terne, et n'ont pas l'éclat réfringent des grains

éosinophiles ; de plus, au lieu de se colorer en rouge orangé franc, ils prennent une teinte vineuse sale. Ils sont toujours de dimensions plus volumineuses ; enfin, les éosinophiles du derme ont conservé, dans les mêmes coupes, tous leurs caractères normaux.

Nous pensons, avec et après Dominici, que ces cellules constituent une forme particulière de dégénérescence des leucocytes mononucléés.

En effet, en étudiant le derme et les follicules des mêmes intestins, on peut saisir toutes les formes de passage entre leurs leucocytes et les productions opaques de l'épithélium.

Dans le derme, à côté de lymphocytes, de mononucléaires moyens, de plasmazellen, restés normaux, on en voit beaucoup d'autres qui présentent les variétés d'aspect suivantes : le noyau s'opacifie, se condense. Dans le protoplasma resté encore bleu, on voit apparaître trois ou quatre petites boules rouge vineux, accolées au noyau. Souvent le protoplasma a complètement perdu sa teinte bleue : il forme une collerette à contours irréguliers, déchiquetés, qui se colore uniformément en rouge vineux intense ; dans d'autres, enfin, cette collerette de protoplasma se fragmente en plusieurs grains qui hérissent la périphérie du noyau. Aucune des trois variétés cellulaires (lymphocytes, mononucléaires moyens, plasmazellen) n'échappe à cette transformation ; toutes les trois aboutissent à la même forme de dégénérescence dont les productions qui infiltrent l'épithélium des villosités représentent le type le plus parfait.

Dans les follicules, le processus est beaucoup plus restreint : on voit surtout des lymphocytes dont le noyau est

devenu opaque, sans trace de protoplasma rouge ; pourtant quelquefois, nous avons vu des lymphocytes un peu plus volumineux dont le protoplasma resté bleu contenait deux ou trois grains vineux.

Enfin, on retrouve, dans le derme et dans les follicules, d'autres formes de dégénérescence des mononucléaires : dans le follicule, ce sont des *tingibles Körpers* de toutes tailles, arrondis ou semi-lunaires, libres ou englobés dans les macrophages. Dans le derme, ce sont de petits débris nucléaires, isolés dans les mailles du tissu.

Il y a donc, à la suite d'injections de saccarate de fer dans les veines, une destruction des cellules mononucléées du derme et des follicules ; destruction encore légère après dix minutes, destruction considérable au bout d'une demi-heure. Les cellules détruites peuvent laisser, dans le derme, des débris nucléaires isolés ; dans les follicules, des tingibles Körpers destinés à être repris par les macrophages. Mais la plupart s'éliminent par l'épithélium intestinal : cette élimination est surtout abondante au niveau des villosités, sous la forme de cellules migratrices d'Heindenhain ; mais elle se fait aussi au niveau des glandes. Les cellules passent de là dans la lumière intestinale, où on les retrouve dans le magma qui est resté adhérent aux villosités.

Cette élimination est bien plus importante qu'à l'état normal. Le nombre de noyaux inclus dans l'épithélium est supérieur au nombre des cellules mononucléées du derme sous-jacent, et, comme le processus de diapédèse est continu, il faut admettre que ce sont non seulement les cellules du derme qui s'échappent par cette voie, mais aussi les cellules mononucléées de la circulation amenées par les vaisseaux sanguins ou lymphatiques.

Ce processus existe partout : dans le duodénum, l'iléon, l'appendice, le gros intestin, non seulement au niveau des follicules et des plaques, mais aussi dans des régions complètement dépourvues d'amas lymphoïde.

La cavité intestinale, dans toute son étendue, constitue donc l'émonctoire par où s'éliminent les leucocytes mononucléés de l'économie, devenus inutiles et dégénérés.

2° **Après injection d'eau distillée.** — On retrouve, plus ou moins accentuée, la dégénérescence et l'élimination au dehors des leucocytes mononucléés. Mais on y voit associée, une diapédèse considérable de polynucléaires neutrophiles.

Dans les cas typiques, le processus est absolument massif : les polynucléaires se groupent en amas compacts, où ils chevauchent les uns sur les autres. Leur répartition est très importante à étudier : ils sont situés *à la périphérie des follicules clos*. Sur la coupe d'une plaque de Peyer, on les voit sur une large bande de tissu qui pénètre en dehors dans les follicules, sur une épaisseur de trois à quatre couches cellulaires ; qui envahit, en dedans, l'épithélium creusé de thèques et monte dans la base des villosités. Profondément ils infiltrent le derme qui sépare deux ou trois follicules voisins et pénètrent encore dans les couches les plus externes des follicules. C'est donc dans la partie périphérique des follicules et dans le derme qui leur est immédiatement adjacent (*zone périfolliculaire*) que le processus se fait d'une façon massive. Mais on trouve encore des polynucléaires neutrophiles isolés ou disposés en files dans le derme du sommet des villosités, dans le derme des replis du gros intestin, dans des régions par conséquent éloignées de tout follicule.

Or, on sait que dans les ganglions irrités où l'on peu voir la même diapédèse de polynucléaires neutrophiles, l'envahissement de ces organes se fait à la périphérie des follicules corticaux, mais surtout dans les cordons folliculaires et les sinus caverneux. — Dans l'intestin, c'est donc le derme tout entier, mais surtout la zone périfolliculaire qui, à ce point de vue encore, est l'homologue de la substance médullaire du ganglion.

Dans le ganglion, les polynucléaires neutrophiles issus des vaisseaux sanguins par diapédèse sont absorbés par les macrophages et transportés à l'état de débris par ces cellules dans les lymphatiques efférents. Que deviennent-ils dans l'intestin ?

Un certain nombre sont englobés par les macrophages du derme : on voit, notamment, dans les villosités, de grandes cellules contenant des polynucléaires entiers ou des débris nucléaires de toutes tailles. Mais l'immense majorité s'élimine au dehors (1) : ils passent dans la cavité intestinale à travers l'épithélium creusé de thèques qui recouvre les follicules, à travers l'épithélium qui tapisse la *base des villosités*, et enfin même à travers l'épithélium des culs-de-sac glandulaires qui plongent dans le derme où s'est faite la diapédèse des neutrophiles : l'élimination se fait, en somme, *à travers tous les épithéliums qui bordent la zone périfolliculaire.*

On les y voit isolés ou groupés en îlots massifs : les po-

(1) Balthazard (Thèse de Paris 1903), sur un intestin de typhique enlevé au cours d'une opération pour perforation, avait déjà trouvé des îlots assez considérables de polynucléaires neutrophiles s'éliminant par l'épithélium.

lynucléaires s'insinuent entre deux cellules épithéliales qu'ils refoulent ; quand ils sont nombreux, ils les font desquamer et occupent les loges laissées libres, par leur chute.

§ 2. — Après injection dans une anse intestinale d'une substance irritante.

Nous avons employé, dans ces expériences, une solution de sulfate de soude à 10 pour 100 dans l'eau distillée,et, en suspension dans l'eau, les substances insolubles suivantes : peroxyde de fer hydraté, carbonate et protoxalate de fer, poudre de talc, poudre d'amidon. Les animaux ont été tués un quart d'heure, ou une demi-heure après l'injection.

Dans tous les cas, nous avons observé une dégénérescence plus ou moins étendue des mononucléaires du derme, avec diapédèse à travers l'épithélium. Chez tous les animaux, nous avons vu l'accumulation dans le derme, en des points variés, de polynuéclaires neutrophiles.

Mais, de plus, nous avons constaté, dans le derme et dans l'épithélium, un grand nombre de figures identiques à celles que Nicolas décrit sous le nom d'enclaves (1).

Dans l'épithélium de l'intestin grêle et dans l'épithélium

(1) En cas d'injection de substances nocives dans la circulation générale, nous avons trouvé également quelques enclaves dans l'épithélium de l'iléon (qui en est dépourvu à l'état normal chez le lapin) et un grand nombre dans l'épithélium du gros intestin (qui en contient quelques-uns à l'état normal). Mais le processus étant plus massif en cas d'irritation locale, nous avons réservé sa description pour ce chapitre.

du gros intestin, on voit, engagés à différentes hauteurs, les éléments suivants :

Des lymphocytes à noyau opaque, à collerette protoplasmique rouge, déchiquetée, ou flanquée de un, deux ou trois grains rouge vineux. Quelques-uns de ces grains sont détachés ou isolés.

Des polynucléaires neutrophiles normaux, ou dégénérés, ayant alors un protoplasma rouge vif, semé de grains nucléaires opaques.

Des placards roses homogènes, ou grenus semés de débris bleu opaque.

Des boules roses de taille variable.

Des grains nucléaires isolés, arrondis ou semi-lunaires.

De petites masses enfin, résultant de l'union d'un fragment rose avec un grain nucléaire.

La coexistence, dans l'épithélium, de nombreuses enclaves, et de leucocytes dégénérés, la présence de formes intermédiaires entre les deux, doit faire admettre l'origine leucocytaire des enclaves.

On voit, d'ailleurs, alors, dans les mailles du derme et dans l'épaisseur du follicule, un certain nombre de figures identiques aux enclaves : pour celles-là, tout au moins, il n'est pas douteux qu'elles ne représentent des débris leucocytaires, et il est logique de leur assimiler les enclaves de l'épithélium.

§ 3. — **Réactions au cours des infections générales.**

Déjà au point de vue macroscopique, la réaction s'accuse

par l'hypertrophie ou l'aspect congestif de l'appareil lymphoïde.

Chez l'homme. — Ces faits sont surtout nets chez *l'homme.*

A l'état normal, l'intestin humain laisse difficilement voir ses plaques de Peyer ; il faut un examen attentif, et souvent recourir à la technique proposée par Sappey (plonger l'intestin dans de l'eau acidulée par l'acide acétique) pour voir apparaître les plaques blanches sur le fond gris rosé de la muqueuse. C'est cet aspect d'ailleurs que nous avons retrouvé dans quelques autopsies, même de maladies infectieuses (tétanos, fièvre puerpérale). Par contre, dans d'autres cas (érysipèle, rougeole), plus souvent dans la variole, mais surtout après la diphtérie (1), l'appareil lymphoïde attire immédiatement l'attention, à l'ouverture de l'intestin, par les modifications considérables dont il est le siège.

Il est *hypertrophié.* Les follicules clos isolés de l'iléon et du cœcum paraissent comme autant de petites perles saillantes, du volume d'un grain d'orge, qui soulèvent la muqueuse. La paroi interne de l'appendice est boursouflée, mamelonnée. Les plaques de Peyer sont exhaussées, et particulièrement la plaque annulaire qui ferme l'abouchement de l'intestin grêle dans le gros intestin. Elles ont l'aspect des plaques de fièvre typhoïde à la première période, leur saillie dépasse de trois ou quatre millimètres la surface des parties voisines ; en regardant de près, on voit, à leur

(1) Sevestre et Martin, dans l'article diphtérie du *Traité des maladies de l'enfance,* signalent aussi l'hypertrophie des plaques de Peyer, aux autopsies de diphtériques.

niveau, la muqueuse soulevée par les cordons lymphoïdes sous-jacents, qui forment des traînées sinueuses, séparées par de profonds sillons, et anastomosées entre elles à la façon des circonvolutions cérébrales. Cet aspect est assez net dans certain cas de variole, mais il revêt ses caractères les plus accentués dans les cas de diphtérie. Même alors, pourtant, il n'est pas constant : il peut y avoir hypertrophie des plaques de Peyer seules, ou des follicules isolés seuls ; toute hypertrophie peut même faire défaut.

En effet, il semble que dans les cas qui ont été très rapidement mortels, l'hypertrophie soit remplacée par la *congestion*. Celle-ci atteint son maximum en cas de variole hémorrhagique. On voit alors, après avoir débarrassé l'intestin du liquide rougeâtre qui le remplit, la muqueuse couverte d'arborisations vasculaires ou même d'ecchymoses ; sur ce fond rouge, les follicules isolés ou agminés paraissent autant de petites saillies blanches, dont chacune est ponctuée au centre par une petite tache rouge sombre. Dans les cas intenses, la plaque de Peyer peut être recouverte de suffusions hémorrhagiques.

L'aspect microscopique confirme l'existence de réactions plus ou moins intenses. Il est un peu différent suivant les cas examinés.

1° *Diphtérie.*— Nous avons examiné l'intestin de sept individus morts de diphtérie (1). Dans le derme de la muqueuse, les éosinophiles sont dégénérés, leur noyau est opaque, arrondi, leurs granulations s'échappent au dehors du corps protoplasmique, et peuvent être retrouvées,isolées, dans les

(1) Voir L.-G. Simon, *Journal de physiologie et pathologie générales*, septembre 1903.

mailles du derme. Quelques polynucléaires neutrophiles, amenés par les vaisseaux, sont disposés en files, dans les mailles superficielles, tout près de la membrane basale. Un certain nombre ont tous leurs caractères normaux ; d'autres ont un noyau en pycnose : celui-ci est devenu opaque, et pousse en tous sens des prolongements arqués terminés par un petit renflement ; parfois le noyau s'est fragmenté en trois ou quatre petites boules, rondes, de taille variable.

Ces débris nucléaires peuvent être mis en liberté et apparaître, ici et là, dans les mailles du derme. A côté de cette destruction cellulaire, il existe un processus de néoformation, qui s'accuse par l'apparition constante de *mastzellen :* il y en a partout, dans les villosités, dans le derme inter- et sous-glandulaire, on en trouve même entre les diverses couches de la tunique musculeuse. Leur corps peut être triangulaire ; plus souvent il est ovoïde ; il est farci de granulations qui se colorent en violacé. Le noyau paraît en général unique, petit, arrondi et rejeté à un pôle ; il est fréquemment opaque ; d'autres fois, on en distingue bien les filaments de chromatine.

Dans le follicule, la destruction porte sur un certain nombre de cellules mononucléées, dont le protoplasma devient étalé, déchiqueté, prend un aspect vaguement granuleux et se teint en bleu très pâle ; le noyau est absolument opaque, parfois hérissé de pointes, souvent divisé en fragments dont un grand nombre revêt une forme semi-lunaire. Mis en liberté, ces fragments sont repris par les macrophages du centre du follicule, qui paraissent alors bourrés d'enclaves.

La prolifération cellulaire porte sur quelques cellules de Flemming qui sont le siège de karyokinèses.

Dans les cas où la mort est survenue très rapidement, sans qu'on ait eu recours au sérum de Roux, le processus destructif est intense et porte sur toutes les variétés cellulaires. Au contraire, quand la maladie a duré un certain temps et qu'on a pratiqué une ou plusieurs injections de sérum de Roux, on ne trouve que peu de cellules dégénérées ; la prolifération cellulaire a abouti, dans le follicule, à la formation d'un grand nombre de lymphocytes et de mononucléaires moyens qui progressent vers les sinus périfolliculaires.

2° En cas de *variole*, les modifications histologiques sont très différentes suivant qu'il s'agit d'une variole hémorrhagique (surtout primitive), ou d'une autre forme de variole (variole confluente, variole discrète ou cohérente avec complications secondaires).

Dans le second cas, l'aspect de l'intestin est très analogue à celui que nous venons de décrire pour la diphtérie ; nous n'y reviendrons pas. Dans le premier cas, au contraire, on est frappé immédiatement par la congestion formidable des vaisseaux du follicule et surtout du derme, qui apparaissent dilatés et bourrés d'hématies, et par l'issue hors de ces vaisseaux d'un nombre considérable de globules rouges, qui font irruption dans les mailles du derme. De plus, la prolifération des cellules du follicule est très minime ; par contre, tous les éosinophiles, toutes les mastzellen nouvellement formées sont dégénérés, un certain nombre de polynucléaires neutrophiles infiltrent les mailles du derme, à côté de beaucoup de débris nucléaires isolés

Nous avons eu l'occasion d'examiner l'intestin de malades morts de tétanos, d'érysipèle, de phlegmon diffus, de fièvre

puerpérale, de scarlatine, de rougeole. Toutes les lésions observées alors sont de même ordre que celles que nous avons décrites ; elles ne diffèrent que par leur intensité.

Réaction chez les animaux. — Chez le *lapin*, en expérimentant dans des conditions variées avec la toxine diphtérique et le sérum antidiphtéritique, nous avons pu voir toutes les modifications dont est susceptible l'intestin, sous l'influence d'une intoxication générale.

Nos expériences ont été ainsi réglées :

1° Nous avons injecté sous la peau à des lapins de 1.600 à 2.000 grammes, de la toxine diphtéritique à dose mortelle, c'est-à-dire 5 centimètres cubes environ d'une dilution de toxine dans l'eau physiologique à 1 p. 100 (1 cc. de cette dilution tuant un cobaye de poids moyen en 36 heures). Nous n'avons examiné les organes qu'après la mort spontanée des animaux, qui est survenue 24 heures ou 48 heures après l'injection.

2° Nous avons injecté à un lot de 5 lapins (4 de 1.600 à 2.000 gr., 1 de 3.000 gr.), la même toxine diphtéritique, mais à une dose faible (1/2 cc. de la même dilution), de façon à créer chez ces animaux une intoxication diphtéritiques pontanément curable, qui évoluait en 12 ou 15 jours vers la guérison. Nous avons tué les animaux 24 heures, 7 jours, 10 jours, 15 jours et 16 jours après l'injection, pour surprendre la filiation des lésions et des réactions qui se succèdent dans l'intestin, pendant cette maladie expérimentale.

3° A huit lapins de poids moyen, nous avons pratiqué une injection de sérum de Roux à dose faible, mais suffisante pour amener l'immunisation (1/3 de cc. d'une dilu-

tion de sérum à 1 p.100 dans l'eau physiologique, pour 100 gr. de poids d'animal). Nous avons ainsi déterminé dans le sang des modifications de la leucocytose, du nombre total de globules rouges, et de la formule leucocytaire, très analogues à celles qui succèdent à l'injection de toxine à dose faible. La courbe évolutive est seulement beaucoup plus courte ; elle est terminée le troisième jour après le sérum, le quinzième jour seulement après la toxine. Nous avons tué les animaux aux différents stades de la formule sanguine : 1 heure après l'injection, c'est-à-dire avant l'apparition de la leucocytose ; 2 h. 1/2 après, c'est-à-dire au commencement de cette hyperleucocytose ; 6 h. 1/2 après, au moment où elle atteint son maximum ; 24 heures après, quand s'accuse le retour à la normale ; 48 heures enfin et 4 jours après, c'est-à-dire en pleine formule de convalescence. Nous avons examiné tous les organes hématopoiétiques, et nous avons vu que le sérum de Roux provoque dans ces organes le même cycle de lésions et de réactions que la toxine à dose faible : il comporte seulement des modifications moins amples et évoluant beaucoup plus rapidement ; et nous avons conclu que l'immunisation passive par le sérum s'obtenait par des moyens analogues à ceux de l'immunisation active par les toxines (1). L'intestin lui aussi réagit dans ce tableau d'ensemble et prend donc part à la constitution de l'immunité.

4° Nous avons injecté à deux lapins 5 cc. de sérum de Roux pour les immuniser ; puis, le lendemain, nous avons introduit sous la peau une dose mortelle de toxine

(1) L.-G. Simon, *Archives de médecine expérimentale*, novembre 1903.

diphtéritique, qui, d'après l'examen de tous les organes hématopoiétiques, provoque alors dans l'organisme les mêmes modifications que la toxine à dose faible, mais légèrement atténuées, et évoluant beaucoup plus rapidement.

5° Nous avons injecté à 5 lapins de 1.600 à 2.000 grammes, d'abord de la toxine à dose faible, puis, une demi-heure après, 5 cc. de sérum de Roux. Par l'examen de tout le système hématopoiétique, et des modifications sanguines, nous avons vu que l'organisme présente alors des réactions beaucoup plus considérables qu'après injection de toxine seule à dose faible, et évoluant beaucoup plus rapidement ; et nous avons conclu que le sérum agissait, dans ces cas, en superposant son action à celle de la toxine.

6° Enfin, pour exagérer encore les réactions de l'intestin, nous avons injecté : toxine d'abord, et sérum ensuite : α) à des lapins âgés, pesant 3000 grammes, c'est-à-dire à des animaux dont l'activité médullaire affaiblie est suppléée par des réactions compensatrices du système lymphoïde et notamment de la paroi intestinale ; β) à des lapins jeunes ou vieux *dératés* plusieurs mois auparavant.

Dans tous ces cas, nous avons vu que le système lymphoïde de l'intestin réagissait suivant le même mode que la rate et les ganglions ; et que ses réactions étaient seulement moins intenses que celles de ces organes. Nous avons examiné non seulement les portions d'intestin grêle pourvues de plaques de Peyer, mais aussi le duodénum dans la portion située au-dessus de l'abouchement du cholédoque, la grosse plaque terminale de l'intestin grêle qui empiète sur la partie initiale du gros intestin, l'appendice, enfin des

portions du gros intestin munies ou non d'amas lymphoïdes Nous avons vu que tous ces territoires réagissaient ensemble, suivant le même type, mais seulement avec une intensité différente : suivant les cas, le maximum des réactions s'observe, soit au niveau de l'intestin grêle, soit au niveau de l'appendice. Elles sont toujours plus légères, mais néanmoins très nettes au niveau du gros intestin.

Les modifications constatées consistent en destructions et en proliférations cellulaires.

1° Dans les follicules, certaines cellules mononucléées sont dégénérées. Leur protoplasma est large, étalé, déchiqueté, coloré en bleu pâle ; à un degré de plus, il se fragmente en petites masses isolées, qui se disséminent, ou vont s'agglomérer aux masses voisines. Dans d'autres cas, le protoplasma devient rouge vineux et forme autour du noyau une collerette irrégulière, munie de pointes, d'où s'échappent de petits fragments rouges. Le noyau devient opaque ; souvent arrondi et encore assez volumineux, il peut se diviser en plusieurs boules de volume très variable, et se résoudre même en une poussière nucléaire à grains très fins. Souvent les fragments affectent la forme semi-lunaire. Ils sont mis en liberté par la fonte du protoplasma ; on voit alors souvent des figures composées d'un petit bloc rouge surmonté d'un point bleu, ou d'une petite calotte nucléaire bleu opaque, c'est-à-dire des figures identiques à celles que Nicolas décrit comme enclaves de l'épithélium. Un grand nombre de ces débris sont repris par les macrophages du centre du follicule ; on voit alors, à côté des macrophages normaux infiltrés de grains verts, de grandes cellules rose violacé pâle bourrées de fragments protoplasmiques et nu-

cléaires. On y reconnaît parfois très nettement des figures identiques aux enclaves intra-épithéliales.

Ce processus est très réduit, après injection de sérum ; il est massif au contraire après l'emploi de la toxine à dose mortelle ; le follicule entier est alors criblé de grains nucléaires de toutes tailles.

Il n'y a pas que les cellules propres du follicule qui y dégénèrent ; on y voit quelquefois, mais très rarement des polynucléaires neutrophiles en diapédèse éroder les bords du follicule ou se masser en plein centre et y présenter les diverses phases de désintégration du noyau.

La prolifération s'accuse, dans le follicule, par l'apparition de nombreuses figures de karyokinèse dans les cellules de Flemming. Après l'emploi du sérum thérapeutique et surtout chez les animaux dératés, un certain nombre de grands mononucléaires à noyau vésiculeux, à protoplasma fortement basophile, ayant la valeur de myélocytes basophiles, émigrent de la périphérie du follicule vers les tissus. Une fois enfin, chez un animal adulte, nous avons vu des hématies nucléées typiques, avec leur noyau opaque, leur mince couronne de protoplasma orangé, semer la coupe du follicule. On peut donc assister à une transformation myéloïde atténuée du follicule intestinal.

2° Dans le derme, il y a dégénérescence des éléments mononucléés et diapédèse des polynucléaires neutrophiles.

α) Tous les éléments mononucléaires, sans exception, depuis le lymphocyte jeune jusqu'à la plasmazelle, cellule adulte, sont susceptibles de dégénérer de la même façon : le noyau devient opaque ; le protoplasma devient rouge vineux ; tantôt il forme une collerette déchiquetée uniformément

rouge autour du noyau, tantôt on voit deux ou trois boules ou gouttelettes rouges semer le corps protoplasmique resté bleu, et ayant conservé ses contours. A côté de ces cellules encore entières, on retrouve dans les mailles du derme leurs débris sous la forme de boules rouges isolées, de grains nucléaires, ou de boules rouges surmontées d'un grain nucléaire arrondi. c'est-à-dire de figures identiques aux enclaves intra-épithéliales. Ces formes ne sont d'ailleurs pas très fréquentes.

β) Les polynucléaires neutrophiles sortis des vaisseaux viennent se ranger en fils parallèles, dans les mailles du derme, situées immédiatement au-dessous de l'épithélium. Ils peuvent être rares ou nombreux, mais jamais nous n'avons retrouvé les amas compacts que nous avons signalés dans l'intestin des lapins ayant reçu dans la veine de l'oreille une injection d'eau distillée. — Ils sont normaux, ou présentent un noyau opaque avec prolongements ramifiés ou fragmentés en boules d'inégale grosseur.

γ) Enfin on peut voir apparaître, fait absolument anormal chez le lapin, des macrophages dans l'épaisseur du derme (lapin dératé ayant reçu du sérum thérapeutique). Ils sont facilement reconnaissables aux débris protoplasmiques et nucléaires qui sèment leur protoplasma.

3° L'épithélium est toujours infiltré d'un nombre très considérable d'éléments étrangers au niveau de l'intestin grêle et de l'appendice, ce sont presque exclusivement les cellules migratrices type Heidenhain, c'est-à-dire des cellules réduites à leur noyau arrondi et absolument opaque. Beaucoup d'entre elles sont hérissées de 1, 2 ou 3 grains rouge vineux non réfringents ; quelques-unes ont conservé une

collerette tout entière de protoplasma rouge. Ces dernières formes sont identiques aux mononucléaires dégénérés du derme. Dans certains cas, les cellules intra-épithéliales sont extrêmement nombreuses, de sorte qu'il faut admettre que ce sont non seulement les mononucléaires, hôtes habituels du derme qui s'éliminent par là, mais aussi les mononucléaires venus de la circulation générale.

Dans l'épithélium de l'intestin grêle encore, on voit, entourés ou non d'un halo clair, un petit nombre de grains rouges isolés ou surmontés d'un point nucléaire ; ces formes sont identiques aux enclaves de Nicolas ; nous ne les avons jamais trouvées dans l'épithélium de l'iléon du lapin normal ; puisqu'elles n'y existent que dans les cas où il se fait une destruction intense de cellules lymphoïdes, et puisque, à côté d'elles, on voit des grains rouges isolés qui se sont manifestement détachés des cellules migratrices, on doit admettre que ces figures représentent aussi un mode d'élimination des fragments des leucocytes.

Dans l'épithélium du gros intestin, on retrouve les mêmes cellules migratrices, mais en petit nombre. A côté d'elles, et beaucoup plus nombreuses, sont disséminées dans les vacuoles du protoplasma épithélial, de petites boules rouges avec ou sans fragment nucléaire. Ces formes, nombreuses surtout au sommet des replis de la muqueuse, sont beaucoup plus abondantes qu'à l'état normal. Il semble donc logique d'admettre qu'ici encore, il s'agit de débris leucocytaires.

Nous avons examiné l'intestin d'autres lapins, morts l'un d'une pleuro-pneumonie suppurée, un autre à la suite d'une injection de diastase de l'orge germé, d'autres enfin qui

avaient reçu sous la peau des cultures en bouillon de bacilles d'Eberh atténuées. Dans tous ces cas, les modifications observées au niveau de l'intestin étaient de même ordre que les précédentes.

En résumé, quand l'intestin est irrité par un procédé quelconque, les fonctions de son appareil lymphoïde s'exagèrent ; on peut alors saisir sa distribution anatomique et sa physiologie.

Le follicule clos est bien assimilable au follicule du ganglion, parce qu'il a la même structure, et que, comme lui, à l'état pathologique, il exagère la formation de cellules blanches et la destruction de certains mononucléaires dont les débris remplissent les macrophages de la zone centrale.

C'est le derme de la muqueuse qui est assimilable à la substance médullaire du ganglion ; car il est formé par du tissu réticulé rempli de leucocytes, et qu'il est en large communication avec les trajets lymphatiques qui le traversent. Fonctionnellement, il se comporte comme la substance médullaire du ganglion, car c'est dans ses mailles que s'accumulent les polynucléaires neutrophiles venus de la circulation générale, pour y dégénérer.

Mais plusieurs faits essentiels différencient l'appareil lymphoïde intestinal du ganglion :

Dans celui-ci, la destruction des cellules mononucléées est minime et se fait surtout par les macrophages du follicule. Dans l'intestin, la destruction des mêmes cellules peut être considérable ; c'est là qu'aboutissent presque toutes les cellules mononucléées de la circulation atteintes dans leur vitalité. Elles y disparaissent, chez certains animaux grâce aux macrophages (cobaye, chien plus rarement, lapin

exceptionnellement). Mais le plus grand nombre, dans toutes les espèces animales, s'éliminent dans la cavité intestinale en traversant l'épithélium.

Dans le ganglion, la destruction des polynucléaires neutrophiles se fait, au niveau de la substance médullaire, par les macrophages qui sont ensuite entraînés dans les lymphatiques efférents. Dans l'intestin, quelques neutrophiles sont absorbés par les macrophages du derme ; mais l'immense majorité de ces cellules se déverse, à travers l'épithélium, dans la cavité intestinale.

Les enclaves de l'épithélium représentent, pour une part tout au moins, les débris des cellules migratrices.

Le système lymphoïde de l'intestin est donc bien assimilable non à un ganglion lymphatique, mais à un ganglion largement étalé sous l'épithélium et modifié pour permettre l'élimination au dehors d'un grand nombre de cellules migratrices.

L'existence d'organes lymphoïdes aussi bien développés sur toute la longueur du tube digestif ne s'explique donc pas seulement par la nécessité d'un premier relai protecteur sur le trajet des infections et des intoxications parties de la cavité intestinale. Grâce à la situation de cet appareil sous l'épithélium de revêtement, l'organisme peut encore se débarrasser, par le seul procédé de l'élimination, d'un nombre considérable d'éléments lymphatiques dégénérés ou porteurs de substances nuisibles (1).

(1) Kobert (*Arbeiten der Pharmacol.* Instit. zu Dorpat, 1893-94, t. VII), puis Stassano et Billon (*C. R., de l'Académie des sciences*, 4 juillet 1901) ont en effet montré que c'est par les leucocytes de l'intestin que s'éliminent certaines substances introduites dans l'économie, notamment le fer.

CHAPITRE III

Les éosinophiles de la muqueuse intestinale.

La muqueuse intestinale diffère encore du ganglion (1), par la présence constante d'un nombre considérable de cellules éosinophiles (2).

Dans les intestins à structure complexe (chez le chien par exemple), les cellules éosinophiles existent dans toutes les

(1) Le ganglion normal contient, il est vrai, dans sa substance médullaire, quelques polynucléaires éosinophiles ; mais ces éléments erratiques sont trop rares, pour qu'on puisse comparer, à ce point de vue, le ganglion et l'intestin.

(2) On ne peut que s'étonner du silence presque absolu que gardent, à leur sujet, les histologistes qui se sont occupés de l'intestin.

On trouve, il est vrai, ces cellules déjà signalées à l'état normal, par Ellenberger, par Preusse. Schaffer les revoit chez l'homme dans le stroma des villosités, dans le derme sous et inter-glandulaire : « Quelquefois ces cellules sont en nombre considérable ; dans certaines villosités, j'en ai compté jusqu'à vingt. La plupart ont deux noyaux : s'agit-il d'une division directe ou d'une mitose ? Je ne saurais le dire, la question devrait être reprise et soumise à des recherches systématiques. » Ces recherches systématiques n'ont pas été faites.

Heidenhain, dans les très belles planches qui sont à la fin de son mémoire, figure des leucocytes à protoplasma semé de grains rouges, qui sont indiscutablement des éosinophiles. Chez un chien à jeun, ils sont rares ; chez un chien en pleine digestion, ils deviennent très abondants Or, dans son texte, Heidenhain décrit bien la morphologie de ces cellules, mais ne leur donne pas le nom d'éosinophiles. C'est seulement chez la grenouille qu'il voit entre la membrane basale et l'épithélium « des cellules qui attirent l'attention par leur coloration dorée, à l'état frais, leur coloration rouge sur les préparations ; les unes sont des ma-

portions du derme ; sous-glandulaire, interglandulaire ; derme de villosités. Quand la structure devient plus simple et que le derme ne forme plus qu'une mince lame tendue entre la musculeuse et un épithélium dépourvu de cryptes et de villosités (oursin, olothurie), on retrouve encore les éosinophiles dans les mailles de cette étroite région.

Il s'agit toujours de *polynucléaires éosinophiles* : très souvent, en effet, on voit nettement leur noyau bilobé ou multilobé ; quelquefois la coupe n'a atteint qu'un des renflements du noyau, et on voit alors une seule petite boule nucléaire rejetée à un des pôles ; mais cet aspect n'a rien de commun avec le large noyau vésiculeux qui caractérise le myélocyte éosinophile. Enfin, chez certains animaux (rat, souris), les deux extrémités du noyau lobé se rejoignent, jusqu'à être en contact et à figurer un cercle. Malgré cette disposition annulaire, il s'agit encore ici d'un polynucléaire. — Quant aux granulations, elles varient de dimensions suivant les espèces animales. Très fines chez le chien, plus volumineuses chez le lapin, elles deviennent très grosses chez les animaux inférieurs (poissons, mollusques) où elles

crophages, les autres doivent être rapportées aux cellules éosinophiles d'Ehrlich. »

Dans le traité le plus récent paru sur la question, Renaut parle chez le chien, de *cellules lymphoïdes granuleuses*, à protoplasma rempli de granulations brillantes et arrondies, colorées en jaune d'or par le picrocarminate d'ammoniaque, mais ne prenant pas l'éosine. Que sont ces cellules ? Il est difficile de le dire.

Nous mentionnons enfin qu'on a décrit nettement des éosinophiles dans des intestins parasités, dans des appendices malades enlevés sur le vivant (Lœper). Leur présence a été considérée alors comme un fait d'ordre pathologique.

Telles sont les seules notions que nous possédions jusqu'à ce jour sur les éosinophiles de l'intestin.

peuvent acquérir 2 μ de diamètre. Mais elles sont toujours facilement reconnaissables à leur éclat brillant et à leur coloration orangée après l'emploi de l'éosine-orange-bleu de toluidine.

Cette constance *absolue* de la présence des éosinophiles dans le derme de l'intestin jusque chez des animaux à organisation rudimentaire, fait préjuger qu'ils doivent jouer là un rôle important.

Nous pensons avoir élucidé ce rôle, grâce aux constatations suivantes :

1° Les éosinophiles du derme traversent la membrane d'enveloppe des glandes de Lieberkühn et se logent dans leur épithélium de revêtement. Ce processus est particulièrement net chez le chien, le bœuf, le mouton. Chez le chien, qui peut être pris pour type de description, ce passage peut se voir sur toute la hauteur du tube glandulaire, depuis son abouchement à la base de la villosité jusque dans le cul-de-sac terminal. On trouve des éosinophiles logés à toutes les hauteurs de la barrière épithéliale : les uns se placent immédiatement en dedans de la membrane basale, et écartent les pieds de deux cellules voisines ; d'autres sont situés au niveau de la partie moyenne de l'assise glandulaire ; d'autres enfin sont plus superficiels et une partie de leur protoplasma fait hernie dans la lumière du tube Dans leur passage, les éosinophiles écartent, refoulent de part et d'autre les éléments voisins ; ils se créent ainsi une véritable loge et souvent séparés par un espace clair, libre, des cellules épithéliales. En général, la cellule migratrice conserve tous ses caractères normaux, et présente encore un noyau à filaments chromatiniens nettement distincts, et

un corps protoplasmique arrondi ou ovoïde semé d'assez fines granulations orangé rouge. Quelquefois pourtant, les granulations tombent du corps cellulaire et s'éparpillent autour du noyau.

On retrouve la même traversée épithéliale chez tous les animaux des autres classes que nous avons examinés : chez les animaux inférieurs où la distinction en glandes et en villosités n'existe pas, où les cellules épithéliales de revêtement sont uniformément très hautes et très étroites, on voit encore des éosinophiles perdus dans l'assise épithéliale, à différentes hauteurs.

2° Les éosinophiles tombent de l''épithélium dans la cavité glandulaire. Sur la coupe longitudinale des cryptes de Lieberkühn, on peut en voir deux ou trois, superposés, en file ; sur les coupes perpendiculaires, on voit quelquefois l'étroite lumière centrale comblée complètement par un éosinophile. Celui-ci peut-être normal, ou avoir essaimé ses granulations (1). Quand la disposition en tubes glandulaires n'est pas nette, on retrouve les éosinophiles dans le magma resté adhérent à la face interne de la muqueuse.

3° Ce processus est exclusivement glandulaire. Jamais nous n'avons observé de passage, à l'état normal, dans l'épithélium rempli de thèques qui recouvre les follicules ; jamais nous ne l'avons vu dans l'épithélium des villosités : et pourtant les éosinophiles sont nombreux dans le stroma de celles-ci et il se fait, à travers leur épithélium, une diapédèse incessante de lymphocytes. Le passage des éosino-

(1) Renaut décrit des cellules migratices qui traversent l'épithélium des culs-de-sac et tombent dans la lumière glandulaire. Mais il ne spécifie pas qu'il s'agit de cellules à grains éosinophiles.

philes ne s'observe jamais en dedans d'une ligne passant par l'ouverture des glandes, à la base de villosités.

4° Suivant l'état de jeûne ou de digestion, on observe de grands changements dans le nombre et la répartition des éosinophiles. Chez un chien à jeûn, par exemple, on compte, en moyenne, de 2 à 4 éosinophiles dans le derme sous-glandulaire, sous chaque cul-de-sac ; les inclusions dans les glandes sont peu nombreuses. Chez le chien en pleine digestion, on peut compter jusqu'à 10 éosinophiles sous chaque cul-de-sac glandulaire (1),et il existe des passages dans tous les tubes, et jusqu'à 3 ou 4 éosinophiles dans chaque tube. Le bœuf et le mouton que nous avons examinés avaient mangé huit heures auparavant ; les coupes d'intestin étaient bourrées d'éosinophiles. Enfin chez une grenouille mise à jeûn pendant deux jours, dans un bocal d'eau distillée, nous avons noté une grande diminution des formes de passage.

On peut déjà conclure de tous ces arguments que les éosinophiles jouent un rôle au cours de la digestion et probablement un rôle dans la sécrétion du suc entérique.

Les grains éosinophiles, tombés dans la cavité glandulaire, constitueraient les grains de ferment (2).

L'étude des cellules à grains de Paneth semble confirmer cette hypothèse. Sous ce nom, on décrit, depuis Paneth (3),

(1) Ce fait a déjà été figuré par Heidenhain, chez le chien. Notre collègue Pâris nous a dit l'avoir observé chez le cobaye et le lapin.

(2) On peut faire remarquer à ce sujet que, d'une façon générale, les produits de sécrétion des glandes ont une affinité acidophile très nette : les granulations de zymogène qui infiltrent la zone apicale des cellules pancréatiques se teignent vivement par l'éosine (Heidenhain).

(3) Paneth, *Centralblatt für die Physiologie*, 1877.

Heidenhain et Nicolas, des cellules occupant le fond des culs-de-sac glandulaires, où elles sont toujours en petit nombre. Dans la zone apicale, au-dessus du noyau, le protoplasma renferme des grains de nombre et de volume variablei : ces grains sont insolubles dans l'eau,très difficilement solubles dans l'alcool ou l'éther. Ils se teignent vivement par l'*éosine*. Quand les cellules sont remplies de grains, elles éclatent et laissent échapper leur contenu dans la cavité glandulaire (Nicolas), où elles vont former le produit de sécrétion.

Ces éléments existent, et nous les avons retrouvés, chez le cobaye, la souris, le rat. Ils manquent complètement chez de nombreux animaux, notamment le chien, le bœuf. Or, c'est chez les animaux dépourvus de cellules de Paneth qu'on observe le passage des éosinophiles à travers l'épithélium glandulaire. Chez le cobaye, la souris et le rat (1), au contraire, il existe bien, il est vrai, des éosinophiles dans le derme, mais ils restent inertes et ne passent jamais dans la cavité des glandes. Il semble donc qu'il y ait une sorte de balancement entre l'existence des cellules de Paneth et le passage de l'éosinophile dans les glandes ; il semble que la sécrétion du suc entérique exige la présence de grains à affinité éosinophile ; ceux-ci seroienfournis,chez certains animaux, par les cellules de Paneth, chez d'autres, par les polynucléaires éosinophiles.

Pour toutes ces raisons, le rôle des éosinophiles dans la

(1) Chez un rat porteur d'un goitre volumineux, nous avons vu un grand nombre de *mastzellen* traverser l'épithélium et tomber dans la lumière glandulaire. Nous n'avons pas revu cette diapédèse chez le rat normal, et nous ne savons quelle signification lui donner.

sécrétion du suc entérique nous paraît probable. Nous avons cherché des preuves plus directes.

Nous avons expérimenté sur différents animaux de façon à exalter isolément chacune des fonctions intestinales, et nous avons regardé ce que devenaient, dans chacun de ces cas, les éosinophiles.

Pour étudier l'absorption, nous avons injecté dans des anses intestinales des produits solubles, dialysables : une solution de peptone, une solution de glucose, un mélange de savons et de glycérine ; des produits insolubles (poudre de talc, d'amidon, de lycopode, carbonate de fer en suspension dans l'eau, etc.). Dans tous ces cas, nous avons provoqué une diapédèse considérable de cellules mononucléées à noyau opaque, dans l'épithélium des villosités et des glandes,mais les éosinophiles n'étaient pas plus nombreux, ni dans le derme, ni dans l'épithélium.

Pour étudier la fonction d'élimination de l'intestin, nous avons injecté, avec M. Stassano, dans les veines, des solutions de sels de fer, de peptone, et de glycogène. Dans ces cas encore, il existe une diapédèse plus ou moins considérable de lymphocytes,mais les éosinophiles restent inertes.

Nous avons déjà exposé, enfin, que, au cours d'infections générales, on peut voir dégénérer un nombre plus ou moins considérable de noyaux d'éosinophiles, mais c'est la seule modification qui atteigne ces cellules.

Par contre, en exagérant la fonction de sécrétion de l'intestin, et seulement cette fonction, nous avons provoqué une mobilisation en masse de ces éléments.

Voici le détail de nos expériences (1) :

(1) On pourrait, pour arriver au même résultat, réaliser une autre

On sait, depuis les recherches de Schepovalnikov (1), Savitsh (2), élèves de Pawlow, que l'excitant spécifique de la sécrétion du suc entérique actif en kinase est le suc pancréatique. « Si, après l'établissement d'une fistule de Thiry, on recueille le suc sécrété pendant plusieurs heures, cette sécrétion finit par ne plus contenir presque de kinase. Vient-on à verser alors dans le segment d'intestin quelques centimètres cubes de suc pancréatique, qu'on laisse séjourner pendant une demi-heure, le suc intestinal qui continue à être sécrété est dès lors riche en kinase » (3).

Nous appuyant sur ces expériences, nous avons cherché à exciter la seule fonction de sécrétion de l'intestin de la façon suivante (4) : après laparotomie aseptique faite à un chien, sous chloroforme, nous introduisons dans le duodénum, à l'endroit où le pancréas lui devient adhérent (c'est-à-dire au niveau de l'abouchement du canal de Wirsung),

série d'expériences que nous nous proposons de faire dans la suite.

On sait que lorsqu'on isole trois anses intestinales, à côté les unes des autres, par quatre ligatures, et qu'on énerve complètement ces trois anses, on provoque dans l'anse intermédiaire, au bout de quelques heures, une sécrétion très abondante de suc entérique ; les deux autres, recevant encore des anastomoses nerveuses des portions voisines, restent au contraire vides (Moreau, *Académie des sciences*, 1868). (Lauder Brunton et Pye Smith, *British Ass. Reports*, 1874-75-76). Ce suc, dit paralytique, a été analysé par Wertheimer (*Echo médical du Nord*, Lille, 1902) ; il l'a trouvé riche en entérokinase. Par l'examen histologique comparatif des trois anses contiguës, chez un animal préalablement à jeun, on saisirait donc, sans aucune cause d'erreur possible, les modifications de la muqueuse en rapport avec la sécrétion de la kinase.

(1) Schepovalnikov, Thèse inaugurale de Saint-Pétersbourg, 1899.

(2) Savitsh, *Société méd. russe de Saint-Pétersbourg*, 1900-1901.

(3) Pawlow. *Le travail des glandes digestives*. Traduction française.

(4) Ces expériences ont été faites avec les conseils et le concours de M. Stassano.

un trocart par lequel nous injectons dans l'intestin du suc pancréatique de chien obtenu préalablement chez un autre animal par la fistule pancréatique, au moyen d'injections intra-veineuses de sécrétine (1). Pendant cette opération, l'intestin est constamment protégé par des compresses aseptiques. Nous nous servons d'une seringue de 1 cc., de façon à pratiquer une lente introduction de suc pancréatique. Nous avons ainsi injecté, dans un cas, 65 cc. de suc en une demi-heure ; dans un autre cas, 200 cc. de suc en une demi-heure également. Nous avons tué le premier animal à la fin de la première demi-heure, l'autre une heure et demie après le début de l'injection.

Le suc pancréatique n'est pas le seul excitant d'une sécrétion entérique active ; les recherches de Frouin ont montré que d'autres substances avaient le même pouvoir, notamment l'eau physiologique à 7 p. 1000. Nous avons donc injecté, dans les mêmes conditions, à un chien, 200 cc. d'eau physiologique en une demi-heure, et nous l'avons tué une heure et demie après le début de l'injection (2).

Nous avons examiné au microscope des fragments du duodénum (pris au-dessous du lieu de l'injection), de l'iléon à différents niveaux, et du gros intestin.

(1) Notre sécrétine était ainsi préparée : macération de la muqueuse du duodénum et de la 1re partie de l'iléon d'un chien dans 4 ou 5 fois son poids d'eau additionnée d'acide chlorhydrique (12 p. 1000). On filtre sur Tarlatane, on neutralise *exactement* par une solution de carbonate de soude ; on chauffe ensuite jusqu'à ébullition pour enlever toutes les substances albuminoïdes. Le liquide de filtration contient la sécrétine.

(2) M. Stassano s'est assuré que les macérations de muqueuse intestinale de ces animaux étaient très riches en kinase : en outre, la kinase était plus active après injection de suc pancréatique qu'après l'emploi de l'eau physiologique, dans la proportion de 5 à 3.

Les modifications observées allaient nettement en décroissant du duodénum vers le gros intestin.

Après injection de 65 cc. de suc pancréatique, l'animal étant tué demi-heure après l'injection, la seule modification observée consiste en une accumulation considérable de polynucléaires éosinophiles dans la muqueuse. Il y en a partout, beaucoup plus qu'à l'état normal : dans les villosités, dans le derme inter- et sous-glandulaire ; on compte jusqu'à 15 éosinophiles sous chaque cul-de-sac. La paroi des tubes glandulaires est également remplie d'éosinophiles, répartis à toutes les hauteurs, il y en a en moyenne 4 ou 5 par tube ; en un point, on compte 20 éosinophiles dans un seul cul-de sac. Mais tous ces éosinophiles sont normaux : leurs granulations ne sont pas essaimées ; de plus, la cavité glandulaire n'en contient pas. Il semble donc qu'on assiste seulement au début de la phase de sécrétion.

Chez les animaux qui ont reçu 20 cc. de suc pancréatique et qui n'ont été tués que 1 h. 1/2 après le début de l'injection, le processus est à un stade plus avancé, tout au moins dans le duodénum. A ce niveau, ce qui frappe au premier abord l'attention, c'est que la plupart des tubes glandulaires ont leur cavité plus ou moins remplie. L'aspect est variable suivant les tubes examinés.

Tantôt ce sont des éosinophiles normaux, disposés en file longitudinale.

Tantôt ce sont des éosinophiles dont le protoplasma s'est élargi, étiré, et tend à se mouler sur le contour de la cavité : il est uniformément rose ou rouge foncé ; les granulations ont totalement disparu, ou se sont réfugiées en un petit amas autour du noyau, ou dans une des pointes d'éti-

rement ; elles peuvent être enfin toutes conservées, mais se voient mal sur le fond uniformément rouge du protoplasma.

Tantôt le tube est à moitié rempli par une longue traînée rouge, à bords ondulés, irréguliers, semés, à des intervalles variables, de 4, 5, 6 noyaux. Il s'agit de cellules éosinophiles qui se sont soudées bout à bout. La masse est uniformément colorée en rouge, ou diversement en rouge et en rose. Les granulations sont rares et groupées en petits amas, ici et là, de préférence autour du noyau.

D'autres fois, les transformations sont encore plus considérables : la masse qui résulte de la fusion de toutes les cellules en diapédèse est creusée de vacuoles irrégulières, quelquefois volumineuses ; sur les bords, elle est limitée par des festons, des angles saillants qui se prolongent en filaments pâles anastomosés entre eux, la masse ressemble tout à fait alors à un produit de sécrétion coagulé par les réactifs fixateurs. Elle a conservé en certains points une teinte rouge, mais en d'autres, elle se colore en rose violacé, en gris violacé ou en gris très pâle. Les granulations sont restées autour du noyau, ou tombées dans les vacuoles : elles sont petites ou grosses, rose pâle ou rose vif. Quant aux noyaux, ils sont semés très irrégulièrement dans toute la masse ; encore arrondis, ou fragmentés en grains ou semi-lunaires. Quelques-uns ont conservé un réseau de chromatine net ; les autres sont absolument opaques.

Enfin, en certains points, le coagulum seul persiste, rose ou gris : toutes les granulations et les noyaux ont disparu.

On peut donc saisir, à cette phase avancée, toutes les

transitions entre les éosinophiles normaux et le coagulum de sécrétion.

A côté de ces réactions capitales, il y en a quelques autres que nous devons signaler :

Les vaisseaux sont dilatés ; on trouve même une légère diapédèse de globules rouges dans le derme des villosités et dans les follicules clos.

Quelques mononucléaires du derme ont dégénéré ; le noyau est devenu opaque, leur protoplasma rouge vineux ; quelques-uns passent dans l'épithélium des villosités. Dans les follicules, d'assez nombreux débris nucléaires remplissent les macrophages.

Mais ces lésions sont relativement peu accentuées et peuvent être mises sur le compte de l'exagération extrême de la fonction normale de sécrétion que nous avions provoquée. Elles sont minimes, en tout cas, à côté des transformations massives, dont sont le siège les tubes glandulaires.

Il est bon de remarquer ici que les espaces dermiques sous-glandulaires sont très clairs et paraissent privés de cellules ; les éosinophiles notamment y sont rares ; la plupart ont passé dans les glandes. L'aspect est exactement l'opposé de ce qu'on voit dans les villosités, où le derme est rempli d'éosinophiles, mais où pas un seul ne passe dans l'épithélium de revêtement.

Dans l'iléon, les tubes glandulaires contenant des masses rouges sont beaucoup moins nombreux. Dans le gros intestin, on n'en voit pas un seul.

Toutes ces modifications sont au maximum chez l'animal qui a reçu 200 cc. de suc pancréatique dans le duodénum.

Elles sont nettement moindres chez l'animal qui a reçu la même dose d'eau physiologique.

Ainsi, quand on exagère expérimentalement la seule fonction de sécrétion de l'intestin, le fait qui prédomine est la mise en mouvement des cellules éosinophiles (1).

Les autres réactions sont minimes et accessoires. On peut voir toutes les phases histologiques intermédiaires entre l'éosinophile normal et le coagulum de sécrétion. La substance de l'éosinophile est donc employée à la constitution du suc entérique.

Nous avons de plus constaté que le processus était proportionnel à la richesse de la muqueuse en kinase. Il faut donc admettre que l'éosinophile sécrète la kinase.

Cette théorie explique tous les faits récents qu'ont mis en lumière les physiologistes sur la kinase.

(1) Dans d'autres expériences, nous avons cherché à exagérer encore le phénomène en injectant dans les veines d'un chien de la sécrétine, sans avoir pratiqué de fistule pancréatique préalable ; il y avait ainsi superposition de deux excitations de la sécrétion entérique : celle de la sécrétine de la circulation (Frouin) celle du suc pancréatique produit sous l'influence de la sécrétion injectée et s'écoulant dans le duodénum par le canal de Wirsung. Dès la 4e injection de sécrétine (80 cc.), l'animal en expérience commence à expulser des matières fécales, qui se liquéfient progressivement ; puis apparaît une véritable *diarrhée sanglante, mousseuse* et *glaireuse*. A l'autopsie, on trouve une congestion formidable de la muqueuse intestinale, diminuant progressivement de haut en bas, mais encore visible dans le gros intestin ; sur le fond congestif sont semés de vastes placards ecchymotiques, confluents dans le duodénum, espacés dans l'iléon. A l'examen histologique, on trouve encore une notable poussée d'éosinophiles, mais ce qui prédomine de beaucoup c'est l'infiltration du derme par les globules rouges et la traversée de l'épithélium des villosités par les noyaux opaques des lymphocytes.

Dans ces cas, nous nous étions éloignés des conditions physiologiques, pour entrer dans le cadre de la pathologie.

La kinase existe dans la muqueuse intestinale chez des nimaux à jeun, mais elle y est en petite quantité (Ponomarev). Or, nous avons vu chez plusieurs chiens privés de toute nourriture pendant un, deux, trois jours, qu'il existait encore de rares éosinophiles logés entre les cellules épithéliales des glandes en tube.

Tous les auteurs sont d'accord pour dire qu'en pleine digestion, la richesse en kinase de la muqueuse diminue progressivement du duodénum vers la fin de l'iléon. Nous avons vu, dans nos expériences avec le suc pancréatique, que les masses rouges résultant de la fonte des éosinophiles qui existent dans la lumière des glandes, sont très abondantes dans le duodénum, plus rares dans l'iléon, n'existent pas dans le gros intestin. Ce fait d'ailleurs s'explique facilement si on admet que, normalement, c'est le suc pancréatique qui est l'excitant physiologique de la sécrétion intestinale, son action se neutralisant, s'épuisant de haut en bas (1).

Enfin, chez les animaux même dépourvus de véritables formations glandulaires (poissons cartilagineux, Sollier) (2) la paroi intestinale contient encore des ferments digestifs. Ce fait s'explique bien par la présence constante chez ces animaux de cellules éosinophiles qui traversent la barrière épithéliale pour tomber dans la lumière intestinale.

Les éosinophiles prennent donc part à la formation de la

(1) Cette hypothèse s'accorde avec le fait prouvé par Werthemer, que le suc paralytique est aussi riche en kinase à la fin de l'iléon qu'au niveau du duodénum. Si donc, dans les conditions normales, la muqueuse de l'iléon est moins riche que celle du duodénum, ce n'est pas qu'elle soit incapable d'en sécréter autant, c'est que l'excitant de sa sécrétion s'est en partie épuisé.

(2) Sollier, *Soc. biologie*, 1902.

kinase. Sont-ils seuls à produire cette kinase ? Il est possible, il est même probable que non. Les cellules épithéliales du tube glandulaire subissent, dans les mêmes conditions expérimentales, des modifications consistant en opacification du noyau, réduction du corps cellulaire. D'autre part, les physiologistes ont démontré que d'autres variétés de leucocytes étaient capables de fournir la kinase : la macération de plaques de Peyer, de ganglions mésentériques, les exsudats riches en mononucléaires, qui en contiennent (Delezenne) (1). Stassano et Billon (2) ont trouvé qu'après injection dans la circulation générale de saccarate de soude qui s'élimine par l'intestin en provoquant un afflux considérable de leucocytes, la muqueuse intestinale était beaucoup plus riche en kinase que pendant une digestion normale. Les éonisophiles partagent donc probablement le rôle de formation de la kinase avec d'autres éléments ; mais les modifications qu'ils ont présentées au cours de nos expériences sont trop considérables par rapport à celles des autres cellules pour que nous ne leur accordions pas le rôle prépondérant.

Les éosinophiles sécrètent-ils la kinase seule ou tous les ferments du suc entérique ? On sait, en effet, que le suc entérique est capable non seulement d'activer le suc pancréatique dans la digestion des albuminoïdes, mais aussi de dédoubler la maltose, la saccarose, de saccarifier très lentement l'amidon. Nous n'avons pas fait d'expériences à ce sujet et ne pouvons être affirmatifs ; mais il est probable que les éosinophiles sécrètent aussi les autres ferments, la

(1) Delezenne, *Société de Biologie*, 10 janvier 1903.
(2) Stassano et Billon, *Académie des Sciences*, 8 juillet 1901.

richesse totale du suc entérique étant proportionnelle à sa teneur en kinase.

Nous pensons, par ces expériences, avoir révélé tout au moins une partie du mécanisme de la sécrétion du suc entérique, en montrant la participation des cellules éosinophiles, qui avait été totalement méconnue jusqu'à ce jour.

Mais ce fait a un autre intérêt ; il éclaire la physiologie générale de la cellule éosinophile, dont le rôle dans l'économie était encore très obscur.

Quelques auteurs avaient déjà soupçonné que les granulations éosinophiles renfermaient un ferment capable d'être mis en liberté à un moment donné. Jolly (1) constate que, dans certain cas, l'éosinophile peut essaimer ses granulations autour de lui, puis en reconstituer de nouvelles. Hankin (2) fait la même constatation. Audibert (3) parle de l'essaimage fréquent de granulations dans le sang leucémique, autour d'un noyau resté sain. Mais ce dernier phénomène reste très discuté et est considéré généralement comme un artifice de préparation.

Bonne (4), sur les coupes d'une bronche d'un bœuf de boucherie, dont le poumon ne présentait aucune altération, voit une couche considérable d'éosinophiles dans le derme et dans les vaisseaux. Un certain nombre laissent échapper leurs granulations par plusieurs points de leur protoplasma ; on les retrouve dans le derme, dans l'épithélium et dans la lumière des glandes. Les acini paraissent en activité (?)

(1) Jolly, *Arch. de méd. expérimentale*, 1898.
(2) Hankin, *Centralblatt für Baktériologie.*
(3) Audibert, Thèse de Montpellier, 1903.
(4) Bonne, *Soc. de Biologie*, 18 novembre 1902.

manifeste. Dans d'autres coupes provenant d'autres animaux, on ne voit pas les mêmes modifications.

Enfin, tout récemment, Labbé et Lortat-Jacob (1) trouvent que l'iodure de potassium, en même temps qu'il provoque la sécrétion bronchique, détermine dans le poumon de la congestion et un afflux d'éosinophiles (2).

Ces faits indiqueraient donc un rapport possible entre l'éosinophile et les phénomènes de sécrétion. Mais, isolés et disparates, ils ne constitent pas des preuves scientifiques. En démontrant que, sous l'influence des excitants physiologiques de la sécrétion intestinale, on peut voir tous les intermédiaires entre les éosinophiles du derme et le coagulum de sécrétion de la cavité glandulaire, nous pensons avoir rendu le fait certain.

(1) Labbé et Lortat-Jacob' *Soc. de Biologie*, 1903.

(2) La présence de cellules éosinophiles autour de l'épithélium glandulaire n'a pas toujours été interprétée de la même façon ; c'est ainsi que Michaëlis (*Virchow's Archiv*, 1902), ayant trouvé des éosinophiles dans une mamelle de cobaye enlevée très peu de temps après la fin de la lactation, Audibert pense que ces cellules sont venues là pour neutraliser l'action nocive de produits qui, n'étant plus sécrétés au dehors, tendent à se résorber.

CONCLUSIONS

Nos recherches histologiques, portant sur 160 intestins normaux et pathologiques, nous permettent de formuler les conclusions suivantes :

I. — L'appareil lymphoïde de l'intestin se compose en réalité de deux tissus distincts :

Les follicules clos isolés ou agminés en plaques de Peyer ;

Le derme de la muqueuse.

II. — Le follicule clos est assimilable au follicule de la substance corticale du ganglion : il se compose, comme lui, de tissu réticulé dont les mailles sont disposées en couches concentriques d'autant plus serrées qu'elles se rapprochent de la périphérie et sont semées de cellules de la série lymphoïde : lymphocytes à la périphérie, cellules de Flemming au centre. Comme dans le ganglion, le follicule, au niveau de l'intestin, produit des cellules blanches par la karyokinèse. des cellules de Flemming. Les éléments néoformés passent dans les sinus périfolliculaires, et, de là, dans les lymphatiques de la musculeuse. Quelques leucocytes s'y détruisent, leurs débris sont repris par les macrophages de la zone centrale.

III. — Nos recherches nous permettent de considérer que c'est le derme qui, dans l'intestin, est assimilable à la substance médullaire du ganglion. En effet :

Il est formé de tissu réticulé ; dans ses mailles, on trouve des éléments libres qui sont, chez le chien, des lymphocytes, des mononucléaires moyens, des plasmazellen, des macrophages, quelques rares mastzellen, de nombreux polynucléaires éosinophiles.

Ces mailles communiquent par de larges fentes avec les trajets lymphatiques qui partent des villosités et aboutissent dans les sinus périfolliculaires : il se fait, par là, un échange continu, et dans les deux sens, de leucocytes, entre le derme et la circulation lymphatique, comme entre les cordons folliculaires et les sinus caverneux du ganglion.

Enfin, c'est dans le derme, que s'accumulent, pour y être détruits, les polynucléaires neutrophiles venus de la circulation sanguine. Les polynucléaires se massent surtout dans le tissu périfolliculaire ; mais on en retrouve d'autres dans le derme de régions complètement dépourvues de follicules. C'est donc, pour nous, le derme de la muqueuse intestinale tout entière, qui joue le rôle de substance médullaire du ganglion.

IV. — L'appareil lymphoïde de l'intestin est donc un vaste ganglion étalé sur toute la longueur de la muqueuse. Ainsi compris, il existe jusque chez des animaux très inférieurs : les points lymphatiques (Renaut) se retrouvent encore chez les poissons. Nous avons trouvé, même chez les échinodermes et les mollusques, que le derme contient encore des lymphocytes et des cellules éosinophiles.

V. — L'appareil lymphoïde de l'intestin diffère néanmoins du ganglion parce que les cellules dégénérées qui y sont apportées par les circulations sanguine et lymphatique

n'y sont détruites qu'accessoirement par les macrophages du follicule et du derme. La plupart d'entre elles s'éliminent dans la cavité intestinale en traversant l'épithélium des villosités, celui des glandes, et l'épithélium creusé de thèques qui recouvre les follicules. — La diapédèse des mononucléaires a été vue depuis longtemps : c'est le phénomène de Stöhr. La diapédèse des polynucléaires neutrophiles est, au contraire, un fait peu connu : elle se fait de préférence au niveau des épithéliums qui avoisinent le derme périfolliculaire, mais reste minime à l'état normal.

VI. — L'intestin réagit au cours des infections et des intoxications générales, comme le reste du système hématopoiétique, mais à un degré moindre : α) il exalte ses fonctions lymphopoiétiques, en produisant de nombreuses cellules mononucléées et en subissant même, dans certains cas, une transformatiou myéloïde partielle ; β) il est surtout le siège d'une active diapédèse de mononucléaires et de polynucléaires neutrophiles issus de la circulation générale ; ces éléments présentent, dans les mailles du derme, diverses formes de dégénérescence et y sont détruits partiellement par les macrophages. Mais ils disparaissent surtout en s'éliminant à travers l'épithélium. Les enclaves des cellules épithéliales deviennent beaucoup plus nombreuses ; elles apparaissent même dans le derme. Ces figures doivent donc être considérées, au moins pour une part, comme des débris leucocytaires.

VII. — En conséquence, si l'appareil lymphoïde de l'intestin peut être considéré comme un vaste ganglion étalé sur toute la longueur de la muqueuse, c'est un ganglion

qui s'est modifié pour permettre l'élimination dans la cavité intestinale de nombreux leucocytes dégénérés ou vecteurs de produits toxiques.

VIII. — Le fait nouveau le plus important que nous avons mis en évidence est la présence constante, *chez tous les animaux que nous avons examinés*, de nombreuses cellules éosinophiles logées dans le derme, cellules qui sont rares, au contraire, dans la rate et le ganglion, qu'on ne trouve pas dans d'autres muqueuses. Ce fait ne peut s'expliquer que par l'hypothèse d'un rôle important dévolu à ces cellules dans la physiologie de l'intestin. Nous pensons qu'il s'agit d'un rôle dans la sécrétion du suc entérique. En effet :

α) Chez tous les animaux examinés, ces éosinophiles passent du derme dans la cavité intestinale, en traversant l'épithélium. Chez les animaux qui ont glandes en tube et villosités, le processus est localisé aux glandes ; on ne le voit jamais dans l'épithélium des villosités. Dans leur passage, les cellules éosinophiles essaiment souvent autour d'elles leurs granulations.

β) Chez l'animal à jeun, le nombre des éosinophiles du derme et des formes de passage dans les glandes est très diminué.

γ) Quand on provoque expérimentalement une sécrétion abondante de suc entérique par l'injection dans le duodénum de grandes quantités de suc pancréatique ou d'eau physiologique, on détermine d'abord (1/4 d'heure après) une infiltration massive du derme par un nombre considérable d'éosinophiles. — Dans une 2e phase (1/2 à 1 h. après), la plupart de ces éosinophiles passent à travers l'épithélium dans les cavités glandulaires, où l'on trouve une série d'intermé-

diaires entre l'éosinophile normal et le coagulum de sécrétion.

Parallèlement à ces modifications histologiques, nous avons constaté (grâce au procédé de digestion de cubes d'albumine dans le suc pancréatique additionné du produit de macération de la muqueuse intestinale) que la richesse de la muqueuse en kinase augmentait.

Les résultats que nous avons obtenus jettent un jour nouveau sur le mécanisme qui préside à la sécrétion des ferments du suc entérique. Ils permettent, en outre, de comprendre la physiologie des cellules éosinophiles, dont le rôle était encore, jusqu'à ce jour, mal connu.

Vu :
Le Président de la thèse,
E. BRISSAUD.

Vu :
Le Doyen,
DEBOVE.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Association des anatomistes. — *Congrès de Bâle*, 1895.
Audibert. — Thèse de Montpellier, 1903.
Balthazard. — Thèse de Paris, 1903.
Bash. — *Sitzungsberichte der Wiener Akademie*, Bd. LI-S. 420.
Berry. — *Anat. Anzeiger*, Iéna, 1900.
Bizzozero. — *Archiv für mikroscop. Anatomie*, t. XXXIII, 1889.
Bruyne (De). — *Académie des sciences*, 1891.
Claypole. — *Transact. American microscop. Soc.*, Buffalo, 1897.
Cuénot. — *Archives de zoologie expérimentale générale*, 1891.
Davidoff. — *Arch. für mikroscop. Anatomie*, t. XXIX, 1887.
Delezenne. — *Société de Biologie*, 10 janvier 1903.
Eberth. — *Würzburger der naturalwiss. Zeitschrift*, 1864.
Ecker-Wiedersheim. — *Traité d'anatomie comparée.*
Von Eimer. — *Virchow's Archiv*, Bd. XLVIII.
Ellenberger. — *Archiv für Wisser-u-prakt. Thierheilkunde*, 1879 et 1885.
Gruenhagen. — *Archiv für mikroscop. Anatomie*, Bd. XXIX.
Heidenhain. — *Pflüger's Archiv*, 1888. Supplementhefl.
— *Moleschott's Untersuchungen*, Bd. 4.
Heitzmann. — *Sitzungsberichte der Wiener Akademie*, 1868.
Hilton. — *Science*, N.-Y., 1900, XII.
Hoffmann. — Thèse inaugurale, Münich.
Jonnesco.— In *Traité d'anatomie* de Poirier. Article « Tube digestif ».
Kobert. — *Arbeit. der pharmac.* Instit. zu Dorpat, 1893-94.
Kollmann. — *Archiv für Anatomie und Physiologie*, Leipzig, 1900.
Lacauchie. — *Académie des Sciences*, 1843.
Launder-Brunton et Pye-Smith.— *British Ass. Reports*, 1874, 1875, 1876.
Lannois. — *Manuel d'histologie.*
Levaditi. — *Le leucocyte et ses granulations* (Scientia), octobre 1902.
Lieberkühn.— *Dissertatio de fabrica et actione villorum intest. tenuium hominis*, 1745.

Lœper. — *Société anatomique*, 1899.
Lukjanov. — *Archiv für Anat. u. Physiologie.* Supplementheft.
Maumus. — *Annales des Sciences naturelles*, 1902.
Meckel. — *Deutsches Archiv für de physiologie*, 1819.
Messilinos et **Nicolaïdes.** — *Archiv. für Anat. u. Physiologie*, 1891.
Moreau. — *Académie des Sciences*, 1868.
Nicolas. — *Société de Biologie*, 1887.
— *Journal international d'anatomie*, 1891.
Orth. — *Verhandlung der Gesellschaft deutsch. Natur. und Ærzte*, Leipzig, 1901.
Paneth. — *Centralblatt für die Physiologie*, 1877.
— *Archiv für mikr. Anatomie*, 1888.
Pawlow. — *Le travail des glandes digestives.* Traduction française.
Pechlin. — *Biblioth. Anat. Mang.*, t. I, p. 185.
Peyer. — *De gland. intest.*, 1682.
Ponomarev. — *Gazette médicale de Batkine*, 1902-1903.
Preusse. — *Archiv für wissen. u. prakt. Thierheilkunde*, 1885.
Renaut. — *Traité d'histologie pratique*, t. II, 2e fascicule, 1899.
— *Académie des Sciences*, 1888.
Retterer. — *Société de Biologie*, 1891.
Rüdinger. — *Sitzunsgberichte der Münch-Akademie*, 1896.
Ruysh. — *Epistolæ.*
Sappey. — *Traité d'anatomie*, 1889.
Savitsh. — *Soc. médic. russe de St-Pétersbourg*, 1900-1901.
Schaffer. — *Sitzungsberichte der Wiener Akademie*, 1891.
Schepovalnikor. — Thèse de St-Pétersbourg, 1899.
Simon (**L. G.**). — *Société de Biologie*, juillet 1903.
— *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, septembre 1903.
Stassano et Billon. — *Académie des Sciences*, 8 juillet 1901.
Steinhaus. — *Archiv. de physiologie normale et pathologique*, 1888.
Stœhr. — *Archiv für mikrosc. Anatomie*, 1897 et 1898.
— *Verhandlung der Anat. Gesellschaft*, Iéna, 1897.
— *Virchow's Archiv*, 1884.
— *Lehrbuch der Histologie des Menschen. Zehnte Auflage*, Iéna, 1903.
Tandler. — *Morpholog. Iahrbuch*, Leipzig, 1900.
Tanhoffer. — *Pflüger's Archiv*, 1874.
Wepfer. — *Hist. Basilieac*, 1779.
Wertheimer. — *Echo Médical du Nord*, Lille, 1902.
Zawarykin. — *Mémoires de l'Acad. de St-Pétersbourg*, t. XIV.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION 5

TECHNIQUE 7

CHAPITRE PREMIER. — **Histologie normale de l'appareil lymphoïde de l'intestin** 9

1° Chez le chien 9

2° Dans la série animale 20

Comparaison entre le ganglion et l'appareil lymphoïde de l'intestin 26

Elimination des leucocytes à travers l'épithélium 29

CHAPITRE II. — **Réactions de l'appareil lymphoïde de l'intestin** 38

1° Après injection dans la circulation générale d'un liquide nocif 38

2° Après introduction dans une anse intestinale d'une substance irritante 44

3° Au cours d'infections générales 45

Résumé 57

CHAPITRE III. — **Les cellules éosinophiles de la muqueuse intestinale** 59

CONCLUSIONS 77

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE 83

Imp. J. Thevenot, Saint-Dizier (Haute-Marne).